

Die Alkaloide

Eine Monographie der natürlichen Basen

Zweite neu bearbeitete Auflage

von

Dr. Georg Trier

Privatdozenten an der Eidg. Technischen Hochschule in Zürich

Berlin

Verlag von Gebrüder Borntraeger

W 35 Schöneberger Ufer 12a

1931

Alle Rechte,
insbesondere das Recht der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten
Copyright 1931 by Gebrüder Borntraeger in Berlin

Buchdruckerei des Waisenhauses G. m. b. H., Halle (Saale)

unserer Zeit der Spezialisierung immer wieder gehörten Forderung, Zusammenhänge aufzuzeigen, kann nur eine solche, in beiderlei Hinsicht über die Grenzen schauende Darstellung gerecht werden.

Die Bemühungen, überall das Wesentliche hervorzuheben und durch Hinweise auf Verwandtes zu verbinden, die neueren und neuesten Anregungen wiederzugeben und eigene Ansichten zu begründen, werden, wie wohl nicht anders zu erwarten, da und dort auf geteilte Meinungen stoßen. Ich werde für Anregungen und insbesondere für Zusendung von Sonderdrucken einschlägiger Veröffentlichungen immer sehr dankbar sein.

Auf allen Gebieten, die diese Monographie umfaßt, ist reiche Arbeit geleistet worden. Nicht nur auf jenem der chemischen Erforschung des molekularen Baues und auf dem der Synthese der Alkaloide, ihrer pharmakologischen Analyse, ihrer klinischen Verwertung; auch auf dem Gebiete des chemischen, mikrochemischen und biologischen Nachweises, der Bestimmung, der physikalischen Chemie und der Biochemie der natürlichen Basen. Manches, das von sekundärer Bedeutung schien und den Umfang des Werkes zu sehr belastet hätte, wird man wenigstens angedeutet oder in den Literaturangaben zitiert finden.

Die Literatur des Jahres 1930 ist fast ganz, jene des Anfangs von 1931 auch schon zum Teil in den Nachträgen und im Schlußwort verwertet. Die Literaturzitate sind um so ausführlicher gehalten, je neueren Datums sie sind und je weniger bekannt sie daher sein dürften.

Zur Erleichterung der Übersicht über das ganze Werk sei außer auf Inhaltsverzeichnis, Sachregister und Seitenüberschriften noch auf die Übersichten im Text vor größeren Kapiteln (Einleitung, Allgemeiner Teil 1. Kapitel, Schlußwort) hingewiesen.

Basel, im März 1931

Georg Trier

unserer Zeit der Spezialisierung immer wieder gehörten Forderung, Zusammenhänge aufzuzeigen, kann nur eine solche, in beiderlei Hinsicht über die Grenzen schauende Darstellung gerecht werden.

Die Bemühungen, überall das Wesentliche hervorzuheben und durch Hinweise auf Verwandtes zu verbinden, die neueren und neuesten Anregungen wiederzugeben und eigene Ansichten zu begründen, werden, wie wohl nicht anders zu erwarten, da und dort auf geteilte Meinungen stoßen. Ich werde für Anregungen und insbesondere für Zusendung von Sonderdrucken einschlägiger Veröffentlichungen immer sehr dankbar sein.

Auf allen Gebieten, die diese Monographie umfaßt, ist reiche Arbeit geleistet worden. Nicht nur auf jenem der chemischen Erforschung des molekularen Baues und auf dem der Synthese der Alkaloide, ihrer pharmakologischen Analyse, ihrer klinischen Verwertung; auch auf dem Gebiete des chemischen, mikrochemischen und biologischen Nachweises, der Bestimmung, der physikalischen Chemie und der Biochemie der natürlichen Basen. Manches, das von sekundärer Bedeutung schien und den Umfang des Werkes zu sehr belastet hätte, wird man wenigstens angedeutet oder in den Literaturangaben zitiert finden.

Die Literatur des Jahres 1930 ist fast ganz, jene des Anfangs von 1931 auch schon zum Teil in den Nachträgen und im Schlußwort verwertet. Die Literaturzitate sind um so ausführlicher gehalten, je neueren Datums sie sind und je weniger bekannt sie daher sein dürften.

Zur Erleichterung der Übersicht über das ganze Werk sei außer auf Inhaltsverzeichnis, Sachregister und Seitenüberschriften noch auf die Übersichten im Text vor größeren Kapiteln (Einleitung, Allgemeiner Teil 1. Kapitel, Schlußwort) hingewiesen.

Basel, im März 1931

Georg Trier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1—34
I. Spezieller Teil	35—860
A. Die chemisch näher bekannten Basen	35—671
1. Aliphatische Basen	35
Ammoniak und Methylamine	35
Höhere Alkylamine	44
Basen der Lecithine. Alkoholamine	46
Homologe Choline und Colamine	64
Muscarin	67
Aliphatische Aminosäuren und deren Derivate. Glykokoll-Betain	73
Alaninreihe. Alanin. Serin. Cystin	79
Höhere aliphatische Aminosäuren und Amine	81
Diaminosäuren und Diamine	85
Diamine unbekannter Konstitution	92
Aminodicarbonsäuren und deren Derivate	95
2. Aromatische und fettaromatische Basen	105
Reinaromatische Basen. Anilinderivate	105
Fettaromatische Basen	109
Ephedrin	112
Tyrosinderivate	116
Adrenalin	128
Derivate des Trioxyphenyläthylamins	135
Colchicin	138
3. Säureamide	149
Piperazine	152
Peptide	156
Protamine	158
Spezifische pflanzliche Säureamide	159
Senföle und Senfö-Glukoside	162
Sulfonsenföle	166
Sinapin. Sinalbin	167
4. Harnstoffderivate	168
Kreatin und Kreatinin	178
Cyklische Harnstoffderivate. Imidazolderivate	181
Alkaloide der Jaborandiblätter. Pilocarpin	191
Pyrimidinderivate	198
Purinderivate	200
Nucleoside	206
Methylxanthine	212
Caffein	215

	Seite
5. Heterocyklische Basen der Pyrrol-Pyridingruppe	229
a) Gruppe des Pyrrols und Pyrrolidins	229
Hygrine	241
b) Gruppe des Pyridins und Piperidins	243
Arecabasen. Arecolin	251
Ricin	259
Piperidin	264
Piperin	268
Conium-Alkaloide. Coniin	271
Granatbaumalkaloide. Pelletierine	279
c) Alkaloide mit Pyrrol- und Pyridinkernen	286
Solanaceen-Alkaloide. Atropin	286
Scopolamin	301
Nebenalkaloide	307
Tropacocain	310
Alkaloide der Cocablätter. Cocain	311
Alkaloide des Tabaks. Nicotin	335
Lupinenalkaloide. Spartein	357
6. Heterocyklische Basen der Indolgruppe	367
Harmala-Alkaloide	374
Evodia-Alkaloide	380
Alkaloide der Calabarbohne. Physostigmin (Eserin)	383
7. Chinolin-Gruppe	391
Alkaloide der Chinarinden. Chinin	399
Cytisin	437
Alkaloide der Angosturarinde	441
Alkaloide der Strychnosgruppe. Strychnin	444
8. Isochinolin-Gruppe	471
Einfach konstituierte Isochinolin-Alkaloide	473
Anhalonium-Alkaloide (Cactaceae)	474
Komplizierter konstituierte Isochinolinderivate	478
Alkaloide des Opiums. Morphin	479
1. Morphingruppe	501
2. Apomorphingruppe	522
3. Papaveringruppe. Konstitution und Synthesen	524
4. Cryptopingruppe	537
Pharmakologie der Opiumalkaloide	540
Morphin	541
Pharmakologie der Nebenalkaloide	551
Morphinismus	559
Alkaloide anderer Papaver-Arten	567
Alkaloide von Hydrastis canadensis. Hydrastin	569
Berberin	575
Alkaloide der Columbowurzel	585
Alkaloide von Berberis vulgaris	587
Corydalis-Alkaloide. Corydalin	593
Weitere Alkaloide der Aporphen- (Apomorphin-) Reihe	607
Alkaloide der Sinomenium- und Cocculus-Arten (Menispermaceae)	610
Alkaloide der echten Pareirawurzel	619

	Seite
Tubocurare. Curare	624
Alkaloide von Chelidonium majus	629
Alkaloide der Ipecacuanha. Emetin	635
Alkaloide der Lobelia. Lobelin	650
Basische Bakterienfarbstoffe. Pyocyanin	666
Prodigiosin	670
B. Die chemisch weniger bekannten Basen (Alkaloide mit unbekannter Stammsubstanz)	672—860
I. Kryptogamen	672
1. Fungi. Mutterkornalkaloide	672
Alkaloide anderer Pilze	701
2. Algae. Algen	703
3. Lichenes. Flechten	703
4. Bryophyten. Moose	703
5. Pteridophyten. Farne	703
6. Equisetaceen. Schachtelhalme	703
7. Lycopodiaceen. Bärlappgewächse	703
II. Phanerogamen	704
a) Gymnospermen	704
1. Coniferen. Taxin	704
2. Gnetaceen	708
b) Angiospermen	708
Monocotyledonen	708
1. Palmen	708
2. Gramineen	708
3. Liliaceen. — Veratrin	710
4. Amaryllidaceen	718
5. Dioscoreaceen	720
6. Stemonaceen	720
7. Orchidaceen	721
Dicotyledonen	721
1. Piperaceen	721
2. Loranthaceen	721
3. Aristolochiaceen	721
4. Chenopodiaceen	722
5. Aizoaceen	722
6. Caryophyllaceen	723
7. Nymphaeaceen	723
8. Ranunculaceen. — Aconitingruppe	724
Alkaloide der Helleboreen	738
9. Berberidaceen	742
10. Menispermaceen	743
11. Magnoliaceen	743
12. Calycanthaceen	743
13. Anonaceen	744
14. Lauraceen	744
15. Monimiaceen	745
16. Papaveraceen und Fumariaceen	746
17. Cruciferen	747

	Seite
18. Papilionaceen (Leguminosen)	747
Matrin	749
19. Erythroxylaceen	752
20. Zygophyllaceen	752
21. Rutaceen	752
22. Malpighiaceen. Banisterin	754
23. Euphorbiaceen. Phytotoxine	756
24. Buxaceen	757
25. Anacardiaceen	757
26. Celastraceen	757
27. Aquifoliaceen	759
28. Sapindaceen	759
29. Rhamnaceen	759
30. Sterculiaceen	759
31. Theaceen	760
32. Violaceen	760
33. Caricaceen	760
34. Cactaceen	761
35. Myrtaceen	762
36. Umbelliferen	762
37. Ericaceen	763
38. Loganiaceen	763
39. Apocynaceen	764
Alkaloide von Wrightia-Arten. Conessin	764
Alkaloide der Quebrachorinde. Quebrachin	768
Alkaloide der Payta-Rinde u. a.	771
40. Asclepiadaceen	773
41. Labiaten	773
42. Solanaceen. Solanin	773
43. Acanthaceen	779
44. Rubiaceen	780
Alkaloide der Yohimbe-Rinde. Yohimbin	780
45. Caprifoliaceen	791
46. Valerianaceen	791
47. Campanulaceen	792
48. Compositen	792
Alkaloide ungenügend bekannter Abstammung	795
III. Die chemisch weniger bekannten Basen allgemeinerer Verbreitung	796
1. Alkaloidische Verbindungen im Tierreich	799
2. Übergang zu den „Ptomainen“. — „Ptomaine“	806
3. Vitamine	808
4. Neue Aminosäuren	814
5. Hormone	817
Thyroxin	821
Insulin	829
Hypophysenhormone	834
Ovarialhormon, Corpus luteum	839
Testes-Hormon und weitere	842
Herz- und Kreislaufhormone	852
Pflanzliche Hormone	858

	Seite
II. Allgemeiner Teil	861—984
1. Die Beziehungen zwischen Konstitution und Verbreitung der natürlichen Basen. — Genetik der Alkaloide	861
Übersicht	861
2. Biochemie und Pharmakologie der Alkaloide. — Konstitution und Wirkung	897
Pflanzenphysiologie und Alkaloide	900
Alkaloide und Bakterien, Pilze, Enzyme	911
Alkaloide und Pflanzenschädlinge	914
Pharmakologie der Alkaloide	915
Das vegetative Nervensystem und die Systemgifte	926
Physiko-chemische Eigenschaften und pharmakologische Wirkung	938
Konstitution und Wirkung	943
Künstliche und natürliche Alkaloide	948
3. Analyse und Konstitutionsermittlung der Alkaloide	951
Biologische Methoden	951
Konstitutions-Ermittlung der Alkaloide	955
Chemischer Nachweis der Alkaloide. — Toxikologisches	960
Alkaloidfällungsmittel	965
Farbenreagentien	968
Mikroanalytische Methoden	971
Physikalisch-analytische Methoden	976
Quantitative chemische Bestimmungsmethoden	980
Nachträge	985
Schlußwort. Die biologischen Umwandlungen des Tryptophans und die Hypothese der alkaloidartigen Entstehung des Blut- und Blatt- farbstoffs	1023
Alphabetisches Verzeichnis der alkaloidführenden Pflanzenfamilien (Pha- nerogamen)	1046
Sachregister	1047

Einleitung

Entdeckung der Pflanzenbasen. — Popularisierung des Alkoidbegriffs. — Wachsende Schwierigkeiten der Umgrenzung des Alkaloidbegriffs. — Das natürliche System der Pflanzenstoffe. — Genetik der Alkaloide.

Alkali, Basis, Amin, Alkaloid. — Fixe Basen. — Ammoniak. — Biochemische Rolle des Stickstoffs.

Entdeckung des Morphins. — Entdeckung weiterer Alkaloide. — Chemische Untersuchungen über Alkaloide. — Zusammenhang mit Teerbasen. — Künstliche organische Basen. — Chemie des Pyridins und Chinolins. — Erste Alkaloidsynthesen. — Königs Alkaloiddefinition. — Alkaloide, die nicht Pyridinderivate sind. — Stammkörper der Alkaloide.

Ptomaine. — Harnbasen. — Leukomaine. — Toxalbumine. — Pilzbasen. — Verbreitete Pflanzenbasen. — Proteinogene Amine. — Betaine. — Hormone. — Tierische Gifte. — Pflanzentoxine. — Vitamine.

Neuere Entwicklung der Erforschung der Pflanzenalkaloide. — Gelöste und ungelöste Probleme. — Künstliche Alkaloide.

Die Bezeichnung Alkaloide für die kompliziert gebauten, stark wirksamen Pflanzenbasen ist von W. Meißner im Jahre 1818 geprägt worden. Dieser Name bürgerte sich rasch ein, denn er entsprach ja dem Bedürfnis und dem Brauche, neue Dinge nach ihrem auffallendsten Merkmale zu bezeichnen. Die Alkalität war auch tatsächlich dasjenige, was zunächst auffallen mußte. Sind auch die damals aus pflanzlichen Organen gewonnenen Stoffe wie Morphin, Strychnin in erster Linie durch ihre Giftigkeit charakterisiert, so konnte doch damals diese Eigenschaft nicht überraschen, da man ja ihretwegen an die Analyse der betreffenden Pflanzen gegangen war. Überraschen mußte aber in einer Zeit, da man in den Pflanzenextrakten vornehmlich Säuren oder dann neutrale Stoffe gefunden hatte, auf alkalische, verbrennliche Stoffe zu stoßen, wie man sie bisher überhaupt nicht gekannt und auch nicht vermutet hatte. Denn künstliche organische Stoffe waren sogut wie unbekannt und künstliche organische Basen wurden gar erst ca. 40 Jahre nach der Auffindung der ersten Pflanzenbasen dargestellt. Es darf daher nicht überraschen, wenn man erfährt, daß die ersten Entdecker von Pflanzenbasen sich nicht getrauten die alkalische Reaktion ihrer Präparate auf die wirksame Substanz selbst zu beziehen. Ebenso getraute man sich zunächst nicht, den Stick-

stoff als dem Molekül des Giftstoffes selbst zugehörig zu betrachten. Man hatte überhaupt die Produktion von stickstoffhaltigen Verbindungen als ein Vorrecht des Tierkörpers betrachtet, und als man das Auftreten von Ammoniak auch in pflanzlichen Extrakten wahrnahm, eine basische Reaktion von Pflanzenstoffen von beigemengtem Ammoniak herleiten wollen. Man bezeichnet es daher mit Recht als den Beginn der Alkaloidwissenschaft, als der Apotheker Sertürner im Jahre 1817 die früheren Untersuchungen über das Opium durch exaktere ergänzte und in seinem Morphinium eine salzbildende, stickstoffhaltige Base als den Hauptträger der Wirkung erkannte und beschrieb.

Daß dies der Auftakt für eine große Zahl wichtiger Untersuchungen war, ersieht man leicht, wenn man die spärlichen und unsicheren bisherigen Versuche mit den sich unmittelbar an Sertürners Veröffentlichungen anschließenden Arbeiten und Entdeckungen vergleicht. Rasch wuchs die Zahl dieser natürlichen Basen. Ihre Verwendung in der Heilkunde trat vielfach an Stelle jener der Pflanzenextrakte. Der Name Alkaloide wurde auch in breiten Kreisen populär. Die Gelehrten fanden sich nun rasch mit der Tatsache ab, daß das Pflanzenreich organische, stickstoffhaltige Basen liefere. Die Bezeichnung Alkaloide wurde zu einem wissenschaftlichen Sammelnamen, der, wie in manchen ähnlichen Fällen, beibehalten wurde, obwohl er nicht mehr das gemeinsam Eigentümliche wiedergab. Das Publikum aber hatte den Namen Alkaloide zu einer Zeit aufgenommen, als man von diesen Stoffen nur noch als merkwürdige Gifte sprach, die auch die Gerichte beschäftigten. Von dort kam den Alkaloiden die allgemeine Beachtung. Die Verquickung mit öffentlicher und geheimer Heilkunst, mit Genußsucht und Laster, mit Verbrechen und Mord gab und gibt wohl noch heute dem Namen Alkaloid im Publikum eine ganz bestimmte Farbe und Vorstellung, die einzig an die eigenartigen Giftwirkungen geknüpft ist. Noch mehr als andern Giften mußte dem isolierten Giftstoff des Opiums, des Aconits, des Bilsenkrauts, der Herbstzeitlose etwas Geheimnisvolles anhaften. Denn das den verschiedenartigsten Giften einzig Gemeinsame, ihre im Verhältnis zur Kleinheit der Gabe verheerende Wirkung auf den lebenden Organismus, fand sich hier noch potenziert. Gegenüber den bisher angewandten Mengen an Extrakten, an Früchten, Blättern, Wurzeln der Giftpflanzen war diejenige der gleich wirksamen Giftstoffe zu unheimlich winzigen Quantitäten zusammengeschrumpft. Aber es war nicht nur das Mysteriöse ihrer Wirkungsweise, das die Alkaloide interessant machte. Auch dem Forscher mußten sie als etwas Fremdes, Unfaßbares erscheinen. Wollte er auch in ihnen nichts weiter als merkwürdige Naturspiele des molekularen Baues sehen, so mußte es ihm doch imponieren, welchen Widerstand diese Pflanzengifte dem Eindringen in die Erkenntnis dieses Baues, in die Erkenntnis ihres Chemismus entgegenstellten.

Gerade dadurch, daß diese Verbindungen so wenig von ihrer stofflichen Natur offenbarten, sich daher so wenig schon Bekanntem angliedern ließen, blieb ihnen etwas Gemeinsames; das einen gemeinsamen Namen rechtfertigte; es blieb ihnen das Unbekannte, das Merkwürdige, das Unerforschte — nicht aber das Unerforschliche. Denn allmählich lichtete sich der Schleier. Tiefgreifende Zersetzungsreaktionen führten zur Losschälung von Grundkörpern, die auch aus dem Steinkohlenteer gewonnen worden waren. In dem Maße nun, als man immer mehr Vertreter kennen lernte, als man in ihr stoffliches Wesen einzudringen lernte und auch immer mehr Erfahrungen sammelte über ihre Verbreitung in der Natur, ihre physikalischen, chemischen und physiologischen Eigenschaften, zerflatterte die frühere Einheitlichkeit immer mehr. Immer schwieriger wurde es, alle die von der Tradition als Alkaloide bezeichneten Stoffe durch eine gemeinsame Definition zusammenzuschließen. Denn wenn auch viele und gerade die markantesten dieser Verbindungen heterocyklische, spezifische Giftbasen der Pflanzen darstellten, so gab es doch auch nicht-heterocyklische, verbreitete, also wenig spezifische, nur wenig oder nicht-basische, wenig oder nicht-giftige „Basen“, die bald einzeln, meist aber mit andern vergesellschaftet auftraten.

Später sah man, daß nicht einmal das Vorkommen im Pflanzenreich diese Stoffe charakterisierte. Denn auch im Tierreich fand man Verbindungen, die sich dem Alkaloidbegriff zumindest ebensogut einordnen ließen wie manche der zu den Alkaloiden gezählten Pflanzenbasen.

Der Fortschritt der Wissenschaft bringt es mit sich, daß solche Sammelnamen auf die Dauer sich nicht bewähren können. Das gleiche Dilemma ergab sich auch auf andern Gebieten der Pflanzenchemie. Die nie recht begründeten Bezeichnungen, wie Extraktivstoff, Aroma (*Spiritus rector*), sind mit dem Aufkommen einer systematischen Analyse völlig aufgegeben worden; andere, wie Kleber, Gerbstoff, Harz, sind aber auch heute noch unentbehrlich, obwohl man recht gut weiß, daß es sich um wechselnde Gemische von Verbindungen handelt, und es nur mehr oder weniger Zufall ist, wenn die Eigenschaft, sich als Klebmittel, als Gerbstoff usw. verwenden zu lassen, auch chemisch gleichartigen Substanzen zukommt. Verbindungen, die man als den ätherischen Ölen, Harzen, Bitterstoffen zugehörend betrachtet, sind ja auch tatsächlich verschiedenen chemischen Gruppen einzugliedern. Aber diese alten Gruppenbezeichnungen der Pflanzenstoffe sind auch heute noch kaum entbehrlich und werden es auch bei weiteren Fortschritten in der Aufklärung ihres Chemismus noch geraume Zeit bleiben. Bei der Unvollkommenheit unserer Einsicht in das Wirken und Weben der Natur wird uns die natürliche Verwandtschaft der Pflanzenstoffe nicht so bald genügend erschlossen werden, um darauf ein natürliches System der Pflanzenstoffe gründen zu können.

Nur ein solches natürliches System wird uns auf die Dauer befriedigen können. Jeder Versuch, durch gekünstelte Definitionen dem jeweiligen Stande der Wissenschaft angepaßte Gruppierungen zu schaffen, ist von geringer Lebenskraft, da jede neuartige Entdeckung zu weiteren Konzessionen Veranlassung geben muß.

Im Falle der Alkaloide bzw. der natürlichen Basen liegen nun aber die Umstände so, daß gerade bei ihnen die Forschung nach der natürlichen Verwandtschaft nicht nur interessant, sondern auch aussichtsreicher als bei andern Naturstoffen erscheint. Denn immer mehr läßt sich ein Gesetz ahnen oder erkennen, wonach die nur gelegentlich aufgefundenen Inhaltsstoffe der Pflanzen, die ja in irgendeiner Weise im Plasma gebildet worden sein müssen, durch Umwandlungen der Bestandteile dieses Plasmas entstehen dürften. Ob dieses Gesetz allgemein gilt, ist zunächst gänzlich unbekannt. Jedenfalls kennen wir von einer großen Zahl von Pflanzenstoffen keinerlei Zusammenhänge, die sie chemisch und daher vielleicht genetisch mit den allgemein verbreiteten Zellstoffen verbinden würden, die wir als Bausteine der plasmatischen Substanzen, also des sogenannten Protoplasmas selbst, ansehen. Durch ihren Stickstoffgehalt stehen die Basen den meist ebenfalls stickstoffhaltigen „Bausteinen“ von vornherein nahe. Die Forschung der letzten 15 Jahre hat nun überraschende Analogien aufgedeckt. Auf allen Gebieten, in allen Gruppen natürlicher Basen, bei den eigentlichen spezifischen Pflanzenalkaloiden, bei den einfacheren Basen der pflanzlichen, tierischen Gewebe, der Pilze und Bakterien, bei den Verbindungen, die man bei vergifteten Tieren, die man in gefaulten Kadavern fand, bei den Produkten der inneren Sekretion tierischer Organe, allüberall fand man Stoffe, die in einem mehr oder weniger nahen chemischen Verwandtschaftsverhältnis zu diesen „Bausteinen“ stehen, und in einer Anzahl von Fällen konnte auch der genetische Zusammenhang (Fäulnis, Verhalten im Tierkörper) experimentell bestätigt werden.

Im Falle der natürlichen Basen ist also zu einem guten Teil bereits ein natürliches System derselben in Ausbildung begriffen. Die Verfolgung genetischer Gesichtspunkte, die wir in der 1. Auflage dieses Buches bereits ausführlich betätigten, hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen. Eine große Anzahl berufener Forscher hat sich bei der experimentellen Entschleierung des konstitutiven Bildes der einzelnen Basen erfolgreich dieses neuen Hilfsmittels bedient. In einer ganzen Reihe von Fällen ist durch die Berufung auf die wahrscheinlichste Art der natürlichen Abstammung die Konstitutionsermittlung erleichtert worden. Wir dürfen von diesem Prinzip noch vieles erwarten, da es sich offenbar gerade bei den sogenannten Hormonen als verwendbar erweist und diese ebenso wichtigen als schwer faßbaren Produkte dadurch viel eher in ihrem Chemismus erkennen läßt.

Wir sind in den bisherigen Ausführungen absichtlich auf keine näheren Angaben eingegangen. Wir wollen nun ein detaillierteres Bild über die Entwicklungsgeschichte der Alkaloidforschung entwerfen. Man wird die eben geschilderte Erfahrung bestätigt finden, daß die verschiedensten Gruppen der natürlichen Basen einzig durch die Ähnlichkeit ihrer Genese sich zu einer natürlichen Gruppe zusammenschließen lassen. Selbstverständlich gilt dies nur für die in ihrer Konstitution erkannten Glieder der einzelnen Untergruppen. Bei den kompliziert gebauten Alkaloiden im engeren Sinne, den physiologisch wirksamen Pflanzenbasen, sind diese Beziehungen zu den stickstoffhaltigen Bausteinen vielfach noch recht hypothetisch. Unsere Darstellung wird trotzdem, wie wir hoffen, zeigen können, daß trotz dieser Unzulänglichkeiten der genetische Gesichtspunkt ein Herausfinden aus arger Wirrnis bedeutete.

Wir beginnen unsere historischen Betrachtungen mit einer Besprechung des Ursprungs und der Bedeutung der Begriffe Base, Alkali, Amin, Alkaloid. Da man in den Ausdrücken Base und Alkali niemals eine festumschriebene Bezeichnung besaß, war eigentlich der Begriff Alkaloid von Anfang an etwas wenig Bestimmtes, den Alkaloid sollte ja „alkaliähnlicher Stoff“ bedeuten.¹ In der ursprünglichen Bedeutung der Ausdrücke Base und Alkali lag etwas dem späteren Alkaloidbegriff geradezu Entgegengesetztes. Das Alkali war zunächst dasjenige, was beim Verbrennen bestimmter Pflanzen (Kali) zurückblieb.² An dem Begriff Alkali hing also die Bedeutung des Nichtflüchtigen, des Fixen, der Grundlage. Ebenso ist Basis oder Base zunächst nichts anderes als das Fixe, das Bleibende, die Grundlage. Es ist das Bleibende oder die Grundlage vieler Salze, die beim Erhitzen sich verändern, indem die dem sauren Anteil angehörenden Reste sich verflüchtigen. Solche Salze sind die schon in den Zeiten primitiver metallurgischer Operationen wohlbekannten Sulfate der Schwermetalle, die Nitrate, manche Chloride, die Salze organischer Säuren. Basen waren also in erster Linie Salz-

1) Die Endsilbe -oid bezeichnet die Ähnlichkeit (von *ειδος* = Aussehen, Ähnlichkeit). Ebenso ist die Bezeichnung Colloide, leimähnliche Stoffe, gebildet. Dagegen sollte man, wie A. Tschirch (Schweiz. Apoth.-Ztg. 57. 687, 1919) bemerkt, nicht Emulsoide, Dispersoide usw. sagen, sondern Disperside, Emulside. Man sagt jetzt auch Tannide und nicht mehr Tannoide; doch gibt es auch dem Tannin ähnliche bzw. gerbstoffähnliche Verbindungen, so daß der Ausdruck Tannoide doch auch seine Berechtigung hat.

2) Kali soll vom hebräischen *kalah* (brennen) bzw. dem arabischen *kalaja* (brennen) stammen. Es ist das Gebrannte; Kali sind die Pflanzen, aus welchen zuerst Soda gewonnen wurde. Das Alkali bezieht sich also von Anfang an gleicherweise auf die Base des Natriums wie des Kaliums; es ist die Pflanzenasche, die je nach der Zusammensetzung der Pflanzen ungleiche Mengen der einen oder der andern Base enthält. Für die Soda lernt man dann an Stelle der natronreichen Pflanzen die mineralischen Vorkommen verwerten. Das „Kali“ im heutigen Sinne wird aber weiter auf lange hinaus noch durch Brennen gewonnen (Brennen des Holzes [Pottasche, potasse, potash, potassio]; Brennen des Weinstein).

grundlagen, und weil diese entweder tatsächlich alkalisch reagierten, soweit sie wasserlöslich waren, oder doch ebenso wie diese löslichen und alkalisch reagierenden Stoffe Säuren abzusättigen vermochten, so gewöhnte man sich daran, die Begriffe basisch und alkalisch als gleichwertig zu betrachten. Daraus ergaben sich mancherlei Mißverständnisse, die auch heute noch mitunter auftreten, da die strengere, elektrochemische Definition des Alkalischen auf die auch heute noch kaum entbehrlichen älteren Bezeichnungen in ihrer überkommenen Bedeutung keine Rücksicht nimmt. Für uns gilt als Base jede salzbildende Verbindung. Diese Definition ergibt sich mit Notwendigkeit aus der Praxis des biochemischen Laboratoriums. Basen sind für dieses alle jene Verbindungen, die sich analytisch wie Basen verhalten; das sind alle jene, die zur Bildung von Salzen oder Doppelsalzen befähigte stickstoffhaltige Gruppen enthalten oder durch die Basenfällungsmittel sich von den übrigen Inhaltsstoffen der Gewebe abtrennen lassen. Bei einzelnen Basen ist allerdings dieses Vermögen wenig ausgesprochen. Dies gilt z. B. auch für das Piperin, eine Verbindung, die man immer zu den echten Pflanzenalkaloiden gezählt hat. Hier handelt es sich aber um eine Verbindung, in welcher die salzbildende Gruppe intramolekular blockiert ist; um ein Säureamid einer an und für sich ausgesprochen basischen Verbindung. Allgemeiner gesagt, rechnen wir auch alle solchen Verbindungen zu den Basen, die chemisch oder analytisch den ausgesprochenen Basen nahe stehen. Es sind also alle zusammengesetzten Verbindungen Basen, sofern eine basische Komponente sich wesentlich an ihrem Aufbau beteiligt oder wesentlich ihre Eigenschaften beeinflusst. Es sind aber auch alle jene Verbindungen als Basen zu bezeichnen, die z. B. mit dem in der modernen Analyse bevorzugten Basenfällungsmittel Phosphorwolframsäure oder ähnlichen Gruppenfällungsmitteln sich abscheiden lassen. Solche Verbindungen können dabei auch von neutraler, selbst von saurerer Reaktion sein (z. B. Nicotinsäure).

Die ursprünglichen Merkmale der Basen oder Alkalien waren: Ihre Reaktion (Geschmack, Verhalten gegen Farbstoffe), die Salzbildung, die Eigenschaft als fixe Grundlage anderen Verbindungen zu dienen. Wenn wir von der auch heute noch schwer definierbaren physiologischen Reaktion (laugenhafter Geschmack) absehen, so handelt es sich ja auch bei den andern Merkmalen, Verhalten gegen Indikatoren und Grundlage für andere Verbindungen, im Grunde nur um das Vermögen der Salzbildung. Noch weniger aber, als die Alkalinität ausschlaggebend für unsern Basenbegriff sein kann, kann es die alte Vorstellung von der fixen Grundlage sein. Wie bemerkt, ist unser moderner Basenbegriff diesem alten gerade entgegengesetzt, denn unsere natürlichen Basen sind als organische Verbindungen durchgehends leicht zerstörbare Stoffe, die bei der Verbrennung oder Destillation entweder sich verflüchtigen oder so zer-

setzt werden, daß die alkalischen, nämlich die stickstoffhaltigen, Anteile dabei sich mehr oder weniger leicht verflüchtigen unter Bildung von einfacheren, vielfach methylierten Derivaten der allen organischen Basen zugrundeliegenden Stickstoffverbindung, des Ammoniaks.

Mit dem Augenblick, als man im Ammoniak eine salzbildende Basis erkannte, verlor der alte Basenbegriff seine ursprüngliche Bedeutung. Diese Erkenntnis wurde aber nur allmählich Gemeingut, fehlte es doch bis zu Priestleys Zeiten an der Möglichkeit, der flüchtigen „Basis“ als solcher habhaft zu werden. Zur Zeit, als man die verbrennlichen, kohlenstoffhaltigen Basen auffand, war also auch die genauere Kenntnis der flüchtigen stickstoffhaltigen Grundsubstanz noch ziemlich neu. Die Ableitung der organischen Basen vom Ammoniak kommt sprachlich zum Ausdruck in der Bezeichnung Amine, die aber in sehr ungleichem Umfang angewendet wird; von vielen nur für die einfachsten Derivate des Ammoniaks, sofern sie die Gruppe NH_2 — enthalten; von andern auf alle einfacheren Basen, wieder von andern für die Gesamtheit der Aminoverbindungen oder der stickstoffhaltigen Basen überhaupt.¹

Das Ammoniak wurde 1774 von Priestley erhalten, als er Salmiak mit Kalk behandelte und das erhaltene Gas über Quecksilber auffing. Er nannte es „*alkaline air*“. Bergman (1782) schlug dafür den Namen Ammoniacum vor, woraus im Deutschen Ammoniak wurde. Das *sal ammoniacum*, der Salmiak, war im Altertum kaum bekannt. Plinius berichtet nur, daß unreines ägyptisches Nitron, das heißt rohe Soda, mitunter nach Fischbrühe rieche und beim Versetzen mit Kalk einen stechenden Geruch gebe. Erst nach der Ausbildung der Sublimation und Destillation etwa im 4. Jahrhundert nach Christi Geburt dürfte man in Ägypten Salmiak gewonnen haben. In den holzarmen Ländern des Orientes wurde von alters her mit getrocknetem Mist, besonders Kamelmist, geheizt. In den Steppen geschieht dies auch heute noch. Dort, wo dies in geschlossenen Kaminen geschah, konnte man Salmiak als Sublimat erhalten (aus den Chloriden des Urins und dem Ammoniak des gefaulten Harnstoffs).

Die Bezeichnung *sal ammoniacum* kam erst nach dem 13. Jahrhundert im Abendland für das Ammoniumchlorid auf. Die arabischen Ärzte hatten wie ihre Vorgänger unter dem „*ammonischen Salz*“ noch

1) Die Beschlüsse des Genfer Nomenklatur-Kongresses von 1892 wurden nur zum Teil befolgt. Nach diesem wurde die früher meist angewandte Bezeichnung Amidoverbindung zugunsten der Bezeichnung Aminoverbindung fallen gelassen. Als Amide bezeichnet man jetzt nur die Säureamide, unter welchen die auch für die Ernährungslehre wichtigen Amide der Aminosäuren (Asparagin, Glutamin) hervorzuheben sind. Gerade die Agrikulturchemiker haben sich von der veralteten Bezeichnung Amidosäuren und Amidoverbindungen am schwersten trennen können, wodurch viele Mißverständnisse entstanden sind.

das Steinsalz verstanden, das in der Oase des Jupiter Ammon gefunden wurde. (Das Stammwort Ammon bezog sich also wie Kali zuerst auf die vulgärere Natriumverbindung.) Nach der Annahme Kopps, die offenbar das Richtige getroffen hat¹, entstand der Name Salmiak für das Ammoniumchlorid durch ein Zusammenwerfen der Bezeichnungen *sal armeniacum*, armenisches Salz, und *sal ammoniacum*, woraus dann zunächst *sal armoniacum* wurde. Das Salmiaksalz wurde ursprünglich wahrscheinlich als *Excitans* medizinisch verwendet zur Belebung von Ohnmächtigen. Es wurde aus China, später aus Persien und Armenien in den Handel gebracht. Dieses Material war vulkanischen Ursprungs. Baptista Porta (1545—1615) will der erste gewesen sein, der es auch als Produkt italienischer Vulkane erkannte. Die Mengen des organischen, in den Lebewesen kreisenden Stickstoffs, vulkanischen Ursprungs, scheinen größer zu sein, als man meist annimmt, denn nach J. Stoklasa² dürften die ungeheueren Salpeterfelder Chiles, die seit vielen Jahrzehnten die Bodenerträge der Kulturländer vermehren, durch Nitrifikation von ursprünglich vulkanischen Ammoniumverbindungen entstanden sein. Er schätzt die Mengen Ammoniumchlorid, die beim Ausbruch des Vesuvs von 1906 ausgeworfen wurden, auf 500 000 Tonnen Ammoniak entsprechend. In Form des flüchtigen Ammoniumcarbonats war das flüchtige Alkali Raymondus Lullus (1270) schon bekannt gewesen, der es durch Destillation von gefaultem Harn erhielt. Glauber wußte, daß man Salmiak künstlich aus Salzsäure und flüchtigem Alkali herstellen könne; er nannte das flüchtige Alkali *Spiritus volatilis salis ammoniaci*. Auf den kaustischen Geist des Salmiaks und seine Ähnlichkeit mit den kaustischen Alkalien machte 1700 J. Kunckel von Löwenstern in seinem posthumen Werk „*Laboratorium chymicum*“ aufmerksam. C. J. Geoffroy machte dann 1720 die ersten Angaben über die quantitativen Verhältnisse zwischen der Salzsäure und dem flüchtigen Alkali im Salmiak. Die Zusammensetzung des Ammoniaks selbst ermittelte Bertholet (1785 und 1809), indem er es mittelst des elektrischen Funkens in Stickstoff und Wasserstoff zerlegte.

Über den Ursprung des Ammoniaks im faulen Harn verbreitete erst die Entdeckung des Harnstoffs durch Rouelle (1773) Klarheit. Seit wann man das Auftreten von Ammoniak in den Pflanzen, bzw. in gefaulen oder fermentierten pflanzlichen Produkten beobachtete, scheint nicht bekannt zu sein. Jedenfalls wurden solche Vorkommnisse kaum beachtet und die Produktion stickstoffhaltiger Stoffe als das alleinige Vorrecht des Tierkörpers betrachtet. Für die Tierphysiologie wurde später die Verfolgung des Schicksals der Stickstoffverbindungen von grund-

1) Zu diesen Ausführungen s. E. O. v. Lippmann, Abhandlungen und Vorträge, 1906, S. 14. — Chem.-Zeitg. 1909, 117.

2) J. Stoklasa, ebd. 1924. 4 — 1906. 740.

legender Bedeutung. Die Auffindung der Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung des Stickstoffs in organischen Substanzen bilden wichtige Marksteine der gesamten Stoffwechsellehre.¹

Man hielt an der Annahme, der Stickstoff sei ein wesentlicher Bestandteil des Tierkörpers eigener Grundstoff, noch fest, als eine Reihe stickstoffhaltiger Pflanzenstoffe aufgefunden wurden. Selbst Asparagin, das in freiem Zustand einzig in Pflanzenextrakten aufgefunden wird, oder das Morphin, das überhaupt nur im Mohn vorkommt, wurden noch einige Zeit als vegetabilisch-tierische Stoffe bezeichnet, was so viel heißen sollte, wie, ihrem Wesen nach eigentlich Stoffe tierchemischer Art, die in Pflanzen auftreten. Man nannte mit Hermbstädt die Blausäure „zootische Säure“, weil man sie aus dem unter Zuhilfenahme von Blut oder Fleisch gewonnenen Berlinerblau gewonnen hatte. Die späteren Erfahrungen lehrten, daß die Blausäure eine recht verbreitete, vielen Pflanzen eigentümliche Verbindung sei, ja man hatte einige Zeit geglaubt, ihr als ständiges Zwischenprodukt der Kohlensäureassimilation eine ganz hervorragende Bedeutung im pflanzlichen Stoffwechsel geben zu dürfen², während sie als außerordentliches Blutgift im Tierkörper auch nicht spurenweise gebildet wird, somit alles eher als eine „zootische Säure“ darstellt.

Die Grundlinien der Stickstoffassimilation sind viel später erkannt worden, als jene der Kohlensäure. Es hat daher auch noch Liebig dem Ammoniak als primären Pflanzennährstoff eine übertriebene Bedeutung zugemessen. Liebig war aber gleichzeitig der erste, der die Beziehungen der Alkaloide zum Ammoniak klar erkannte, indem er 1831 aussprach, daß die bis zu jener Zeit aufgefundenen eigentümlichen Pflanzenbasen ihre basische Natur zwar dem Stickstoff verdanken, daß dieser aber nicht in Form des Ammoniaks vorhanden sei. Elf Jahre später sah er die künstliche Gewinnung von Verbindungen voraus, die dem Ammoniak vergleichbar, aber mit organischen Radikalen versehen wären.

Die natürlichen Stickstoffverbindungen haben immer besonderes Interesse erregt. Es zeigte sich später, daß in allen Reichen der belebten Natur, auch in der so lange ganz unbekannt gebliebenen Welt der Mikroben, die gleichartigen Elementargebilde, die Zellen, im wesentlichen gleichartig zusammengesetzt seien und daß das lebende Plasma derselben sich aus Stoffen aufbaut, die aus den gleichen, meist stick-

1) J. B. Dumas, *Annal. de chim. et de phys.* [2] **53**, 171 (1833). — Fr. Varrentrapp und H. Will, *Annal. d. Chem.* **39**, 257 (1841). — Lassaigne, *Compt. rend. de l'Acad.* **16**, 387 (1843). — J. Kjeldahl, *Zeitschr. f. anal. Chem.* **22**, 366 (1883).

2) Siehe die Hypothese von M. Treub, *Annal. du Jardin de Buitenzorg* **13**, 1 (1896) — II. Ser. **4**, 86 (1904) — **6**, 79 (1907) — **8**, 85 (1910). — H. Franzen, *Sitzungsber. d. Heidelb. Akad. d. Wissensch.* **1910**, 9. u. 29. Abhandl. — Gegen die Hypothese: G. Trier, *Über einfache Pflanzenbasen* usw. 1912, S. 66.

stoffhaltigen Bausteinen zusammengesetzt sind. Der Stickstoff bildete aber auch sozusagen den ruhenden Pol in der Flucht der Erscheinungen des Stoffwechsels. Praktisch hat sich in dieser Hinsicht bis zum heutigen Tage insofern nichts geändert, als auch heute noch die Verfolgung des Stickstoffgleichgewichts und des Stickstoffkreislaufs zu den wichtigsten Aufgaben und den sichersten Fundamenten der verschiedensten Zweige der Biochemie gehört, wiewohl die theoretische Grundlage aller dieser Untersuchungen erschüttert ist. Der Stickstoff ist streng genommen als zusammengesetzt, als spaltbar erkannt worden, er ist wie mehrere andere bisher als Elemente angesehene Stoffe zerlegt worden. Doch spricht kein Umstand dafür, daß diese Zerlegung auch nur im geringsten Ausmaße in biologischen Prozessen stattfinden kann. Ein Rutherford¹ war es, der 1772 in seinem „De aere mephitico“ die mephistische Luft zuerst beschrieb, die Priestley, Scheele näher untersuchten und die Lavoisier als Azote in die Reihe seiner Elemente aufnahm. Ein Rutherford² war es wieder, der 1919 Stickstoff mit α -Strahlen radioaktiver Stoffe bestrahlte und feststellte, daß dabei Heliumatome vom Stickstoff weggeschleudert würden.

Unter den medizinisch verwendeten Giftpflanzen war es seit altersher der schlafbringende Mohn und das von ihm gelieferte Opium, die mehr als alle andern vergleichbaren Produkte das Interesse anzogen. Das Opium war bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, als die ersten Angaben über chemisch definierte wirksame Inhaltsstoffe gemacht werden konnten. Nach A. Jermstad³ hatten vielleicht schon Dan. Ludovici (1625—1680) und Robert Boyle (1627—1691) in ihrem Magisterium Opii unreines Morphin in Händen gehabt. Narcotin hat offenbar schon A. Baumé (1728—1804) in kristallisierter Form nach umständlichem Verfahren aus dem Opium erhalten. Im Jahre 1804 erschienen zwei Arbeiten über das Opium. Der Pariser Apotheker Charles Derosne beschrieb sein sel d'opium, das jedenfalls mit Morphin identisch war, und weiter eine Verbindung, die wohl Narcotin gewesen ist. Die basische Natur des Morphins erkannte er aber nicht und meinte, daß die Grünfärbung, die sie im Veilchensirup hervorbrachte, auf eine Beimischung von Alkali herrühre. Armand Séguin erhielt ebenfalls das Morphin, das er als „principe amer et insoluble de l'opium“ bezeichnete, und ferner isolierte er die Meconsäure. Die gleiche Säure fand

1) Daniel Rutherford (1749—1819), Professor der Botanik in Edinburgh.

2) Sir Ernest Rutherford, geb. 1871, Professor der Physik in Cambridge.

3) A. Jermstad, Schweiz. Apoth.-Zeitg. 57. 387 (1919) — 59. 26 (1921) — Das Opium. 1921. — L. Rosenthaler, Schweiz. Apoth.-Zeitg. 58. 409 (1920). — C. Stiek, Ber. d. d. pharm. Ges. 27. 500 (1917). — H. Schelenz, ebd. 28. 275 (1918).

im folgenden Jahre der Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner¹ (1783—1841) zu Einbeck bei Hannover; er isolierte dann 1806 das Morphin, unabhängig von den französischen Forschern. Im Jahre 1817 veröffentlichte Sertürner eine neue Darstellungsmethode des Morphins in Gilberts Annalen der Physik und im gleichen Jahre eine zweite Arbeit, in welcher er auf die basischen Eigenschaften der von ihm Morphinium genannten Verbindung (wegen ihrer schlafbringenden Wirkung) aufmerksam machte. „Den salzfähigen Basen“, schrieb er, „reihete ich den salzfähigen Körper wegen seiner großen Neigung zu Säuren an, und unter die Alkalien stellte ich ihn, weil er sich in Wasser auflöst.“ Der Name Morphinium ist bis heute populär geblieben. Gay-Lussac nannte die Base Morphinum, woraus dann der wissenschaftliche Name Morphin entstand. Gay-Lussac erkannte die Bedeutung von Sertürners Arbeiten und veranlaßte Robiquet Sertürners Versuche zu wiederholen. Die Resultate dieser Nachprüfungen ergaben eine Bestätigung der Angaben Sertürners und die endgültige Entdeckung des Narcotins, das von Robiquet diesen Namen erhielt. Sertürner hatte auch die Meinung ausgesprochen, daß andere giftige Pflanzen ähnliche Verbindungen enthalten dürften und regte so die Entdeckung weiterer Pflanzenbasen an.

Im gleichen Jahre 1817 noch fand Marcet das Xanthin, eine Verbindung, die, obwohl sehr stickstoffreich (36,8 % N), keine ausgesprochenen basischen Eigenschaften zeigt, vielmehr gleich schwachen Säuren auch mit Basen Salze bildet, die schon durch Kohlensäure zerlegt werden. Es wurde auch nicht in Pflanzen, sondern in Blasensteinen aufgefunden, deren wesentlichen Bestandteil es ausmacht. Dennoch wird das Xanthin meist zu den Alkaloiden gerechnet, da es die Muttersubstanz des wenige Jahre später entdeckten Caffeins darstellt. (Caffein ist ein Trimethylxanthin und wurde stets als Alkaloid betrachtet.) Das gleiche Jahr sah auch noch die Auffindung des Emetins, des Hauptalkaloids der Brechwurzel (*Ipecacuanha*) durch Pelletier und Magendie. In den folgenden Jahren waren besonders die beiden Professoren der école de pharmacie in Paris als Alkaloidforscher sehr erfolgreich: Pierre Joseph Pelletier (1788—1842) und Joseph Caventou (1795—1878). Sie isolierten 1818 das Strychnin und weiter das Veratrin, das gleichzeitig auch Wilh. Meißner auffand. Im folgenden Jahre folgte das Brucin (Pelletier und Caventou), das Piperin (Oerstedt) und das Delphinin (Brandes, Lassaigue). Mit dem Jahre 1820 fand dann die erste Epoche stürmischer Entwicklung ihren Abschluß. In diesem Jahre isolierte Desfosses das Solanin der Kartoffel und gewann der jugendliche Friedlieb Ferdinand Runge (1795—1867), der später noch das Anilin und andere wichtige Bestandteile des Steinkohlenteers entdecken sollte (Phenol.

1) Über Sertürner s. a. Fr. Krömeke, Fr. W. Sertürner, 1925.

Chinolin, Pyrrol) das Caffein aus der Kaffeebohne. Pelletier und Caventou krönten aber ihre bisherigen Arbeiten durch die Darstellung des reinen Chinins und Cinchonins, der Hauptalkaloide der Chinarinden. Sie hatten im gleichen Jahr auch bereits das Colchicin, das Alkaloid der Herbstzeitlose in Händen, doch hielten sie es für identisch mit Veratrin, einem Alkaloid, das sich übrigens später als nicht einheitlich erwies.

Es folgte dann 1824 die Auffindung von Berberin und Surinamin, zweier wenig spezifischer Basen, von denen nur das Berberin als echtes Alkaloid im gewöhnlichen Sinne zu betrachten ist, ferner das Chelidonin durch Godefroy. 1826 folgte das Corydalin (Wackenroder) und das Coniin (Giesecke). Flüssige und flüchtige Basen hatte schon 1809 Vauquelin aus dem Tabak gewonnen, aber man hielt solche Basen als für im wesentlichen aus Ammoniak bestehend. Das Coniin war schon früher von Peschier, von Brandes und Trommsdorff bemerkt worden. Erst Geiger (1830) erkannte, daß es sich im Coniin um ein flüchtiges Alkaloid handele, dessen basische Eigenschaften nicht von beigemengtem Ammoniak herrühren. Das Nicotin wurde 1828 von Posselt und Reimann in reinem Zustand gewonnen. Das Atropin, das Runge schon 1819 in unreinem Zustand in Händen hatte, wurde 1831 von Mein isoliert. Von wichtigeren Entdeckungen brachten die folgenden Jahre noch die des Codeins (Robiquet 1832), des Narceins (Pelletier 1832), des Thebains (Pelletier 1835), alle aus dem Opium. Geiger und Hesse entdeckten 1833 endgültig das Colchicin, dann das Aconitin und das Hyoscyamin. Damit war die Großzahl der wichtigeren Alkaloide aufgefunden und eine zweite Periode der Alkaloidentdeckungen abgeschlossen.

Von wichtigeren Entdeckungen auf dem Gebiete der eigentlichen Pflanzenalkaloide bis in unsere Tage wären noch zu nennen¹⁾:

Harmalin	1841	Göbel,
Theobromin	1842	Woskresensky,
Harmin	1847	Fritsche,
Papaverin	1848	Merck,
Sparteïn	1851	Stenhouse,
Cevadin	1855	Merck,
Conhydrin	1856	Wertheim,
Cryptopin	1857	T. u. H. Smith,
Taxin	1857	Lucas,
Cocain	1860	Niemann,
Hydrastin	1862	Perrins,

1) Auch die Entdeckung der im folgenden genannten Alkaloide hat oft eine Vorgeschichte. Der hier genannte Entdecker ist meist derjenige, dem es gelang, die Verbindung in reiner Form zu gewinnen und ihre Darstellung auch andern zugänglich zu machen, so daß sie erst durch ihn tatsächlich bekannt wurde.

Ricinin	1864	Tuson,
Physostigmin	1864	Jobst u. Hesse,
Cytisin	1865	Husemann u. Marmé,
Protopin	1871	Hesse,
Pilocarpin	1875	Hardy,
Pelletierin	1877	Tanret,
Hyoscin	1880	Ladenburg,
Quebrachin	1882	Hesse,
Cusparin	1883	Körner u. Böhringer,
Cuprein	1884	Paul u. Cownley,
Lupinin	1884	Baumert,
Eseridin (Geneserin)	1887	Böhringer,
Ephedrin	1887	Nagai,
Truxillin	1887	Hesse,
Theophyllin	1888	Kossel,
Arecolin	1888	Jahns,
Scopolamin	1888	E. Schmidt,
Cynnamoylcocain	1889	Giesel,
Chelerythrin	1890	König u. Tietz,
Damascenin	1890	Schneider,
Tropacocain	1891	Giesel,
Pseudoconhydrin	1891	Merck,
Glaucin	1892	Battandier,
Bulbocapnin	1893	Freund u. Josephi,
Canadin	1894	E. Schmidt,
Conicein	1895	Wolffenstein,
Hygrin	1895	Liebermann,
Mezcalin	1896	Heffter,
Yohimbin	1896	Spiegel,
Cheirolin	1900	Wagner,
Nicotein	1901	Pictet u. Rotschy,
Echinopsin	1901	Greshoff,
Columbamin	1906	Günzel,
Jatrorrhizin	1907	Feist,
Meteloidin	1908	Pyman u. Reynolds,
Chloroxylinin	1909	Auld,
Cathin	1912	Stockmann,
Lobelin	1921	Wieland.

Zu den Alkaloiden im engeren Sinne sind bei den Pilzen nur die vielumstrittenen spezifischen Basen des Fliegenschwamms und des Mutterkorns zu rechnen. Das Muscarin des Fliegenschwamms ist zuerst von Schmiedeberg und Koppe im Jahre 1869 angegeben, in reinem Zu-

stand aber noch nicht sicher¹ erhalten worden. Das Ergotinin des Mutterkorns gewann Ch. Tanret 1875, das wirksame Ergotoxin erhielten 1906 Kraft, sowie Barger und Dale, Ergotamin und Ergotaminin 1918 A. Stoll.

Die erste zusammenfassende Untersuchung über die bis dahin bekannten Alkaloide führten Dumas und Pelletier 1823 aus. Sie analysierten 9 Alkaloide und bestimmten die Menge Säure, die zu ihrer Neutralisation nötig sei. Sie fanden aber, daß Basen mit etwa gleichem Stickstoffgehalt, wie Morphin und Veratrin, (nach damaliger Annahme) ungleiche Mengen Säuren verbrauchten, und kamen daher zu dem Schlusse, daß der Stickstoff nicht wesentlich für die Alkalinität sein dürfte. Robiquet dagegen (1825) faßte die organischen salzbildenden Basen als Verbindungen von stickstofffreien Pflanzenstoffen mit Ammoniak auf. Auf Grund seiner Analysen sprach Liebig (1831) die Meinung aus, die Alkaloide enthielten zwar nicht Ammoniak als solches, wohl aber enthielten alle Alkaloide ebensoviel Stickstoff wie das Ammoniak, nämlich 2 Atome (Ammoniak wurde damals als $N_2 H_4$ formuliert). Regnault zeigte dann (1838), daß die Pflanzenbasen eine verschiedene Anzahl von Stickstoffatomen enthalten (1 oder 2 Atome, nach damaliger Annahme 2 oder 4). Liebig bestimmte (1838) durch Analyse der Platinsalze das Molekulargewicht von Alkaloiden. Durch die Analyse der Platinsalze vermochte Ortigosa (1842) zu beweisen, daß es auch sauerstofffreie Alkaloide gebe (Coniin, Nicotin). Damit ergab sich eine Beziehung zu den mittlerweile bekannt gewordenen basischen Anteilen, die man aus dem Steinkohlenteer gewonnen hatte. Das gleiche Jahr brachte noch aus zwei andern Richtungen wichtige Aufschlüsse über die chemische Natur der natürlichen Basen. Zinin gelangte durch Reduktion des Nitrobenzols zu einer Verbindung, die er Benziämin nannte und von welcher A. W. Hofmann schon im darauffolgenden Jahre erkannte, daß sie mit dem Anilin identisch sei, das Unverdorben (1826) aus dem Indigo gewann, bzw. dem Kyanol, das Runge aus dem Steinkohlenteer isoliert hatte. Er faßte die Verbindung als das Amin (Amid) des Phenols auf, womit eine erste bestimmte Anschauung über die Konstitution organischer Basen gewonnen war, die Liebig die später realisierten Alkylamine voraussehen ließ.

Im gleichen Jahre erhielt Gerhardt bei der Destillation von Cinchonin mit Kali eine ölige Base, die er mit Chinolein bezeichnete (soviel wie China-Öl). Daraus wurde später Chinolin. Der Name verblieb der Base, obwohl sie später mit dem schon 1834 von Runge aus dem Steinkohlenteer isolierten Leukol identifiziert wurde. Damit war eine Brücke von den aromatischen bzw. heterocyclischen Basen des Stein-

1) Das reinste Präparat erhielt bis jetzt offenbar H. King (1922).

kohlenteers zu den Alkaloiden geschlagen. Begangen konnte sie allerdings erst dann werden, als eine vertiefte Einsicht in die chemische Natur des Chinolins gewonnen wurde. Die Base aus dem Steinkohlenteer und jene aus den Chinabasen enthielten ungleiche Verunreinigungen, die verschiedenartige Farbenreaktionen bedingten, weshalb die beiden Basen zunächst auch nur für Isomere galten.

Das Jahr 1849 brachte die künstliche Gewinnung organischer Basen durch systematische Abbau- bzw. Aufbaureaktionen, wodurch zunächst die Struktur dieser Basen erkannt wurde, wodurch dann aber die gewonnenen Erfahrungen auch auf natürliche Basen übertragen werden konnten. Zur selben Zeit wurden einfachste, wenig wirksame natürliche Basen aufgefunden (Trimethylamin, Cholin), deren Einordnung unter die bisherigen Pflanzenalkaloide nicht mehr ohne Zwang geschehen konnte, da man die Kompliziertheit des Moleküls und die damit offenbar verbundene physiologische Wirksamkeit als das Wesentliche derselben ansah. Eigentlich hätten gerade diese stark alkalischen Basen die Bezeichnung der alkaliähnlichen (Alkaloide) am ehesten verdient.

Die einfachen alkylierten Ammoniakke wurden zuerst von A. Würtz (1817—1884) dargestellt, der 1849 Kalilauge auf die Methyl- und Äthylester der Isocyanensäure einwirken ließ. Die entstandenen Basen bezeichnete er als Amine (Methylamin, Äthylamin). A. W. Hofmann, der sich mit der Chemie des Anilins befaßte, beschäftigte sich daraufhin mit der Alkylierung dieses aromatischen Amins und wurde zum Entdecker der synthetischen aromatischen Basen. Dann, als er die gleiche Reaktion auch auf das Ammoniak selbst ausdehnte, konnte er auch die aliphatischen Amine künstlich aufbauen. Er gewann die 4 Typen der primären Amine, der sekundären oder Imidobasen, der tertiären oder Nitrilbasen und der quaternären oder Ammoniumbasen. Die Anwendung dieser Methode der Alkylierung des Ammoniaks bzw. des Anilins auf die kompliziert gebauten Pflanzenalkaloide wurde dann das fruchtbarste Mittel, ihnen das Geheimnis ihres molekularen Baus zu entreißen. Denn durch diese erschöpfende Alkylierung (Methylierung) wurde entweder im ersten Ansturm oder erst nach zwei- oder gar dreifacher Wiederholung der Stickstoff aus dem Molekül herausgebracht, was zunächst eine Entscheidung ermöglichte, ob der Stickstoff einfach, doppelt oder dreifach mit dem stickstofffreien Komplex verbunden sei, dann aber auch über die Natur dieses restierenden Komplexes eher ein Urteil zu fällen gestattete, da dieser stickstoffbefreite Rest eher zu einer der bereits bekannten Verbindungen umgewandelt werden konnte.

Gleichzeitig während Hofmann die Systematik der künstlichen Amine schuf, wurden von Th. Anderson (1819—1874) im sogenannten Dippelschen Tieröl die Pyridinbasen entdeckt, das Pyridin selbst im Jahre 1851. Diese Basen, die man später auch im Steinkohlenteer fand

und aus diesem in größerem Ausmaße gewinnen konnte, erwiesen sich als in ähnlicher Beziehung zu einer Reihe von Pflanzenalkaloiden stehend, wie das Chinolin und seine Homologen zu den Alkaloiden der Chinarinde. Damit war nun auch die Möglichkeit gegeben, die chemische Natur der Alkaloide ohne Eliminierung der für sie so charakteristischen Stickstoffatome zu erforschen und sie auf strukturell durchsichtige stickstoffhaltige Verbindungen zurückzuführen.

Die Einsicht in die Struktur dieser durch Zersetzungsdestillationsprozesse entstehenden Basen wurde sehr gefördert durch die Idee, die Anschauungen Kékulé's über die Konstitution des Benzols auch auf das Pyridin, das Chinolin und deren Derivate zu übertragen (G. Körner 1869, Dewar 1870). Das Pyridin erschien so als ein Benzol, in welchem eine CH-Gruppe durch ein Stickstoffatom vertreten ist, das Chinolin als ein in gleicher Weise umgewandeltes Naphthalin. Auf der Grundlage dieser Anschauungen gelang es dann W. Königs (1851—1906) sowohl Pyridin wie Chinolin synthetisch darzustellen (1879). Pyridin gewann er durch Erhitzen von Äthylallylamin mit Bleioxyd auf 400—500°, Chinolin beim Durchleiten von Allylanilin durch ein rotglühendes Rohr, konform der Naphthalinsynthese von Aronheim (1873) aus Phenylbutylendibromid.

Damit waren die Konstitutionsformeln der Stammkörper ermittelt. Das Chinolin wurde auch für die Farbstoffindustrie (Alizarinblau) von großem Interesse. Dies führte bald (1880) zu einer verbesserten Chinolinsynthese durch Zd. H. Skraup (1850—1910), die sich auch auf verschiedenste Chinolinderivate anwenden ließ und in der Folge zu einer der wichtigsten Aufbaureaktionen im Gebiete der heterocyklischen Verbindungen wurde. Vom Chinolin gelangten (1879) sowohl Hoogewerff und van Dorp wie Königs zum Pyridin, indem Chinolin zu einer Pyridindicarbonsäure oxydiert und diese dann mit Natronkalk erhitzt und decarboxyliert wurde. So konnte über das synthetische Chinolin auch das Pyridin vermittelt durchsichtiger Reaktionen künstlich erhalten werden. Damit waren die Wege geebnet für die Konstitutionsermittlung und die Synthese einfacherer Pflanzenalkaloide. Das Piperin des Pfeffers enthält als basische Komponente das Piperidin. Dieses konnte von Königs (ebenfalls noch im Jahre 1879) durch Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure in Pyridin verwandelt werden. Zwei Jahre später gelang ihm auch der umgekehrte Prozeß, der Reduktion des Pyridins zu Piperidin. Damit war ein weiterer Schritt der Alkaloidsynthese erzielt. Der erste derartige Schritt war der Wiederaufbau des Atropins aus seinen Spaltungsstücken gewesen (Ladenburg 1879), dessen alkaloidischer Bestandteil aber noch nicht künstlich zugänglich war. Nun konnte L. Rügheimer (1882) das synthetisch zugängliche Piperidin mit dem Chlorid der erst später synthetisierten Piperinsäure zum Piperin

vereinigen. Die erste vollkommene Alkaloidsynthese, nämlich jene des Coniins, war dann das Werk A. Ladenburgs (1842—1911). Er vermochte das synthetisch gewonnene Allylpyridin nach der von ihm verbesserten Methode der Reduktion mittels Natrium und Alkohol zum entsprechenden gesättigten Piperidinderivat zu verwandeln. Die so erhaltene Verbindung war das inaktive Coniin, das in die natürliche, aktive Form übergeführt wurde.

Die Synthese des Coniins (1886) erregte viel Aufsehen und spornte zu weiteren Fortschritten in der Alkaloidchemie an. Einen Wegweiser für dieses so lange im Dunkeln gelegene Gebiet schien eine Schrift des so erfolgreichen Alkaloidforschers Königs, „Studien über die Alkaloide“ (1880), zu bieten, die die mannigfaltigen Zusammenhänge zwischen den bisher studierten Alkaloiden und den Pyridinderivaten aufzeigte. Königs schlug in seiner Schrift vor, nur die Pyridinderivate als Alkaloide zu bezeichnen. Obwohl dieser Vorschlag niemals streng befolgt wurde, denn schon damals waren Verbindungen bekannt, die man auch weiter zu den Alkaloiden rechnete, trotzdem sich keine Beziehungen zum Pyridin ergaben (Caffein), fand er doch sehr verbreitete Anerkennung. Ja, man ging so weit, alle Pyridinderivate als künstliche Alkaloide zu bezeichnen. Das hatte in der Folge manche Übelstände. Man hielt viel zu lange an der Königsschen Definition fest, die nur am Anfang jener Epoche eine gewisse Berechtigung hatte. Die Unvollkommenheit der Königsschen Definition und der Mangel an einer zufriedenstellenden andern führte zum andern Extrem, der völligen Vernachlässigung des Chemismus bei der Abgrenzung des Alkaloidbegriffs. So erklären wir es uns, daß manche Autoren auch andere physiologisch wirksame Pflanzenstoffe gern zu den Alkaloiden rechneten. Besonders die sehr giftigen Strophantine, Digitalisglukoside, Pikrotoxin und ähnliche bittere und giftige Stoffe, die also mit den Alkaloiden gewisse leicht wahrnehmbare und interessante Eigenschaften teilen, zählte man bis vor kurzem nicht selten den Alkaloiden zu. Diese Verbindungen enthalten aber weder Stickstoff, noch sind sie basischer Natur. Die neuere Forschung hat allerdings gezeigt, daß die Eigenschaft, mit Säuren Salze zu bilden, auch bei Pflanzenstoffen nicht immer an die Gegenwart von Stickstoff gebunden sein muß. Solche den Ammoniumverbindungen vergleichbare Verbindungen sind die als Oxoniumsalze bezeichneten Salze der Blütenfarbstoffe (R. Willstätter 1913). Derartige Oxoniumverbindungen sind aber niemals den Alkaloiden zugezählt worden. Andererseits kennt man kein Alkaloid, dessen basische Eigenschaften nicht als Funktion des Stickstoffs zu betrachten wären, auch kein Alkaloid, das basischen Sauerstoff (Oxonium) aufweisen würde.¹

1) Für das Chelerythrin (s. d.) ist dies einige Zeit angenommen worden.

Die Königssche Ansicht, wonach die Alkaloide einfach als Pyridinderivate aufzufassen seien, hatte zu jener Zeit allerdings viel Bestechendes. Gerade zu jener Zeit, als die Coniinsynthese die Aufmerksamkeit auf die Alkaloide lenkte, entdeckte der Apotheker Jahns eine Reihe von Pflanzenbasen, die sich als dem Pyridin besonders nahestehend erwiesen, das Trigonellin, das Arecolin, Arecaidin und deren Begleiter. Das Trigonellin konnte aus der Nicotinsäure in einfachster Weise dargestellt werden; die Nicotinsäure war aber als Pyridincarbonsäure schon von C. Huber (1870) erkannt worden, der sie als erster durch Oxydation von Nicotin gewann (1867). Nicht nur die Oxydation des Nicotins, auch die des Chinins und Cinchonins, des Papaverins, Narcotins, Berberins hatte zu Carbonsäuren des Pyridins geführt. Die Destillation mit Kali gab Gerhardt nicht nur Chinolin; auch Pyridinbasen, wie Picolin, Lutidin, Collidin, Parvolin, wurden aus Chinin, Cinchonin, Strychnin erhalten. Ähnliche Basen lieferte das durch glühende Röhren geleitete Nicotin, das trocken erhitzte Morphin und Pilocarpin, das über Kalk erhitzte Lupinidin (Spartein); Atropin wurde über Tropin und Tropidin in Äthylpyridin übergeführt.

Man glaubte auch Pyridinbasen in Fäulnisprodukten gefunden zu haben, ferner bei der Hydrolyse von Eiweiß, in Phosphatiden; man fand solche tatsächlich später im Harn. Mittlerweile war aber bereits die Klärung durch das verbesserte Studium der Eiweißstoffe eingeleitet worden, und dieses Studium war es vornehmlich, das auch das Unzulängliche der Königsschen Definition aufzeigte. Ehe wir auf die Zusammenhänge mit jenen Fäulnisprodukten usw. eingehen, wollen wir erst zeigen, wie sehr auch auf dem engeren Gebiete der Pflanzenalkaloide die Königssche Ansicht modifiziert werden mußte.

Zunächst ist zu sagen, daß die Pyridinbasen ja bei der trockenen Destillation von organogenen Produkten entstehen und daher die Bildung gleicher Verbindungen bei der Zersetzungsdestillation stickstoffhaltiger Substanzen nur dann auf deren Konstitution einen Rückschluß erlaubt, wenn diese Destillation keine tiefgehende Veränderung im Kohlenstoffgerüst bedingt. Die trockene Destillation von eiweißhaltigen Materialien läßt solche Basen entstehen¹, während die Hydrolyse der Eiweißstoffe.

1) Die Untersuchung des sogenannten Dippelschen Tieröls, das ist der bei der Destillation animalischer Stoffe entstehende Teer, hat nach den Arbeiten von Anderson (1846—1858) und von Weidel und Ciamician (Ber. d. d. chem. Ges. 12. 1989 [1879]. — 13. 65 [1880]) die Gegenwart von aliphatischen Nitrilen, von Pyrrol, Pyridin und deren ersten Homologen ergeben, von aliphatischen Aminen, Anilin, Chinolin und aromatischen Kohlenwasserstoffen. Dagegen haben A. Pietet und M. Cramer (Helv. chem. Acta 2. 188 [1919]) bei der Destillation von reinem Ovalbumin im Vakuum oder auch unter normalem Druck keine Pyridinderivate nachweisen können. Die Hauptprodukte sind Ammoniak, Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Wasserdampf, Kohle. Unten den basischen Produkten sind Pyrrole, Indol und Indolderivate zu finden. Im neutralen Teil der

die von vielen ausgezeichneten Forschern sehr sorgfältig studiert wurde, weder auf die Gegenwart von Pyridin- noch von Chinolinbasen als Bausteine der Proteine einen Schluß erlaubt.

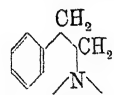
Das Alkaloid Pilocarpin sollte ebenfalls Pyridinbasen bei der trockenen Destillation liefern; es wurde für ein dem Trigonellin nahestehendes Pyridinderivat angesehen. Aber diese Ansichten erwiesen sich als irrig. Die Stickstoffatome des Pilocarpins gehören einem Ringssystem an, dessen hohe biochemische Bedeutung erst durch die Entdeckung und Konstitutionserforschung des Histidins klar wurde. Das Histidin (A. Kossel 1896), ein stark basisches und heterocyklisches, daher den Alkaloiden verwandtes Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe, hat ebenso wie das Pilocarpin zum Stammkörper seines Heterocyklus das Imidazol, eine Verbindung, die bereits 1858 von Heinrich Debus (1824—1916) dargestellt wurde und damals als Glyoxalin bezeichnet wurde. Keine Beziehung zum Pyridin, wohl aber zum Imidazol, haben auch die damals schon bekannten anregenden Bestandteile der besonders zur Getränkebereitung benutzten Genußmittel, das Caffein und Theobromin, denen gerade (ebenfalls durch A. Kossel) das Theophyllin (1888) angereicht wurde. Diese Xanthinbasen werden jetzt zusammen mit verbreiteteren Basen als Purinderivate (E. Fischer 1897) bezeichnet.

Auch die Alkaloide jener Gruppe, aus welchen zuerst Steinkohlenteerbasen erhalten wurden, sind nicht schlechtweg als Pyridinderivate aufzufassen. Die Alkaloide der Chinin- und Strychningruppe enthalten zwar vorgebildete Pyridinringe, aber in komplizierter Verschmelzung mit andern Komplexen. Im Chinin und seinen Begleitern ist allerdings die eine Hälfte ein einfaches Chinolinderivat; ebenso kommen einige Alkaloide der Chinolingruppe natürlich vor; sie sind aber an Zahl und Bedeutung zurückstehend gegenüber denjenigen, die als Isochinolinderivate betrachtet werden, die sich aber in ihrem Chemismus noch weiter von den Grundkörpern der auf synthetischer Grundlage aufgebauten heterocyklischen Chemie entfernen und dafür mehr den Grundkörpern der Biochemie, den Eiweißkonstituenten, anschließen. Sie sind,

Zersetzungsprodukte herrscht das Isocaproinsäureamid vor, das offenbar jenem Teil des Proteinmoleküls entstammt, welcher bei der Hydrolyse Leucin liefert.

Über die Bildung von Pyridinderivaten bei der Reduktion bzw. Zinkstaubdestillation von aus Eiweiß entstandenen Melaninen (Melanoidine) s. Fr. Samuely, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. (Hofmeister) 2. 355 (1902). L. Langstein, ebd. 1. 507 (1901) erhielt bei lang ausgedehnter peptischer Verdauung von Eiweiß aus Pferdeblutserum eine Substanz, die nicht näher charakterisiert werden konnte, die aber des Geruches wegen als Pyridinbase angesprochen wurde. Als irrtümlich erkannte R. Cohn selbst seine Annahme, daß bei der Hydrolyse von Casein mit Salzsäure ein Pyridinderivat entstehe. Es handelte sich wahrscheinlich um ein isomeres Leucinimid (Isoleucinimid?) — Zeitschr. f. physiol. Chem. 22. 153 (1896). — 29. 283 (1900).

wie immer deutlicher wird, mit dem im Eiweiß vertretenen Komplex $C_6H_5 \cdot CH_2CH_2N$ genetisch verknüpft.



Phenyläthyl-
aminrest



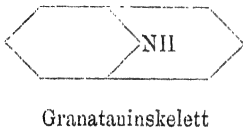
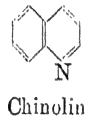
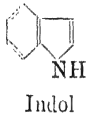
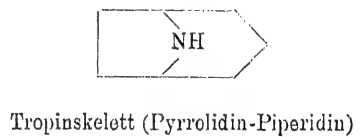
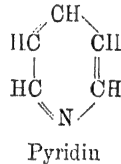
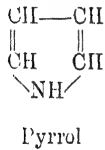
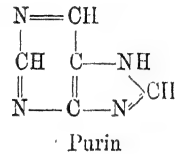
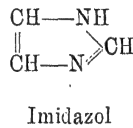
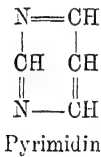
Isochinolin

Das Isochinolin war zur Zeit, als Königs seine Schrift abfaßte, noch nicht bekannt. Es wurde erst 1885 von Hoogewerff und van Dorp aus dem Steinkohlenteer isoliert. Der Zusammenhang der als Isochinolinderivate klassifizierten Alkaloide mit den Eiweißbausteinen geht schon daraus hervor, daß sie zumeist (wie der Phenyläthylaminrest) im stickstoffhaltigen Zyklus gesättigt sind. Das Phenyläthylamin wurde selbst natürlich aufgefunden und als identisch erkannt mit einer Fäulnisbase, die man als ein Homologes des Pyridins angesehen hatte. Nicht viel anders dürfte es mit den andern Fäulnisbasen stehen, die man für Pyridinderivate hielt. Zahlreiche und wichtige natürliche Basen wurden in den letzten Jahren bekannt, die diesen aromatischen Äthylaminen, nicht aber dem Isochinolin nahestehen und deren Abstammung aus Spaltstücken des Proteinmoleküls nicht bezweifelt wird.

Wie diese eben genannten halbhydrierten Isochinolinbasen, so sind auch die alkaloidischen Pyridinbasen in der Mehrzahl gar nicht Derivate des wenig giftigen Pyridins selbst, sondern des besonders in einigen seiner Homologen sehr giftigen Piperidins. Auch hier waren es die Fortschritte der Eiweißchemie, die dieses Vorherrschen der gesättigten Verbindungen durch den Zusammenhang mit Eiweißspaltungsprodukten (Lysin) verständlich erscheinen ließen. Die stets als Alkaloide bezeichneten spezifischen Pflanzenbasen Coniin, Piperin sind Piperidinderivate; die Arecabasen sind ebenfalls noch hydrierte Pyridinderivate und nur die mit dem Trigonellin zusammenhängenden Verbindungen sind wahre Pyridinabkömmlinge. Aber gerade diese sind verbreitete einfache Basen, die dem ursprünglichen Begriffe, der in den Alkaloiden giftige, komplizierte spezifische Produkte sehen wollte, ferner stehen. Dieses ist ein weiterer und recht gewichtiger Faktor, um der Königsschen Definition heute nur noch wenig Geltungsrecht zuzugestehen.

Die Zahl der Stammkörper der Pflanzenalkaloide und anderer natürlicher Basen, die mit dem Pyridin nur wenig zu tun haben, ist damit nicht erschöpft. Den Paaren Benzol-Naphthalin und Pyridin-Chinolin läßt sich anschließen das Paar Pyrrol-Indol. Erst verhältnismäßig spät hat man die Bedeutung der Derivate dieser Stammkörper in der Biochemie erkannt. Auch hier war es die Eiweißchemie, die die Klärung brachte. Das Pyrrol gehört zu jenen Verbindungen, die bereits Runge (1834) aus dem Steinkohlenteer isolierte. Das Indol wurde von A. Baeyer (1868) im Verlaufe seiner klassischen Indigoarbeiten dargestellt. Es ist die einzige der Stammsubstanzen, die auch natürlich vorkommt, sowohl als Pflanzenstoff wie als Fäulnisprodukt (Darm). Daß

dem Pyrrol für die Alkaloidchemie eine Bedeutung zukomme, wurde zuerst von C. Liebermann erkannt, der in den Begleitbasen der Cocaine, den Hygrinen, Derivate des Pyrrolidins fand. Schon früher vermutete Pinner im Nicotin einen Pyrrolidinkern, doch konnte dessen Vorhandensein erst später bewiesen werden. Also auch hier wieder Derivate des gesättigten Grundkörpers, nicht des Pyrrols selbst. Und dies gilt auch für die weiteren Alkaloide, wie die der Atropin- und Cocaingruppe. Sie sind ebensogut Pyrrolidinderivate als solche des Piperidins, nicht aber des Pyridins. Das Jahr 1901 brachte viel Klärung. Emil Fischer



Kondensierte Pyridin-
(Piperidin-) Ringe mit
3 bzw. 4 gemeinsamen
Atomen.

isolierte aus dem Eiweiß die erste der beiden Pyrrolidincarbonensäuren (Prolin) und damit einen der biochemischen Stammkörper verschiedener natürlicher Basen. Hopkins und Cole gewannen aus Eiweiß die Mutter-substanz des Indols und des Harnindicans, das Tryptophan, dessen Zusammenhang mit einer Reihe spezifischer Pflanzenbasen in neuester Zeit sehr interessante Untersuchungen dartun. Im gleichen Jahre wurden auch die Produkte tiefergehender reduktiver Spaltung des Blut- und des Blattfarbstoffs als Pyrrollderivate erkannt.

Dieser Überblick zeigt schon, daß es heute unmöglich ist, die natürlichen Basen auf eine einzige oder auch nur ganz wenige chemische Grundtypen zurückzuführen. Wenn wir nachstehend die angeführten Stammkörper in ihren Strukturformeln hier zusammenstellen, so soll damit nicht gesagt sein, daß sich die natürlichen Basen auf diese Grund-

typen allein beziehen lassen. Diese Haupttypen dienen nur der vorläufigen Einteilung der Alkaloide, die sich der allein wohlausgebauten Systematik der organischen Verbindungen, die sich auf die Synthese stützt, bedienen muß. Eine ganze Reihe von mehr oder weniger erforschten Basen läßt sich nur schwer in diese Grundtypen einordnen, und mit dem Fortschritt der Strukturforschung werden allmählich weitere Gruppen eröffnet werden müssen, falls es bis dahin noch nicht möglich sein sollte, die Einreihung nach natürlichen, genetischen Gesichtspunkten zu vollziehen.

Eine Anzahl Alkaloide, die erst in neuerer Zeit näher erforscht wurden, würde sich heute schon diesem natürlichen System besser anpassen als dem der chemischen Systematik. Dies gilt auch für jene Gruppe von natürlichen Basen, denen wir nun einige Aufmerksamkeit schenken wollen, die man meist als Ptomaine oder Fäulnisgifte bezeichnet und die sich entweder überhaupt nicht in ihrem Chemismus aufklären ließen (bzw. deren Vorkommen problematisch ist) oder dann als nahe Abkömmlinge der Zellbestandteile sich erwiesen.

Der Begriff der Alkaloide, den man einzig an Produkte höherer Pflanzen gebunden wissen wollte, ist durch die Auffindung ähnlich wirksamer und analytisch ähnlicher Stoffe, die man in gefaulten Materien auffand, nicht wenig ins Wanken gekommen. Eine vollkommene Klärung hat dieses sehr interessante Gebiet niemals erfahren. Aber immerhin ist man durch zwei Erfahrungen über die wesentlichen Faktoren unterrichtet, die hier maßgebend sind. Die eine Erfahrung besagt, daß die Fortschritte auch hier von der chemischen und biochemischen Kenntnis der einzelnen Zellbestandteile zu erwarten sind. Daß es aussichtsreicher ist, die einzelnen stickstoffhaltigen Bausteine in ihrem Verhalten gegenüber den Fäulnisern oder gegenüber Reinkulturen einzelner Mikroben in selbstgewählten Nährlösungen zu studieren, als die gefaulten Organe mit ihrem bunten Konglomerat verschiedenster Erreger und verschiedenster Produkte analysieren zu wollen. Die andere Erfahrung besagt, daß bei bakteriellen Umsetzungen, insbesondere wenn pathogene Mikroben mit im Spiele sind, auch solche Stoffwechselprodukte auftreten können, die sich nach unserem bisherigen Wissen und mit unseren bisherigen Methoden nicht chemisch definieren und nicht fassen lassen. Wir nennen diese Stoffe Toxine oder mit einem weiteren Ausdruck Antigene.

Die jüngeren Bestrebungen auf dem Gebiete, die basischen bzw. giftigen Fäulnisprodukte aufzufinden, liegen noch in der vorbakteriologischen Zeit. Die Untersuchungen blieben lange ohne greifbare Erfolge und führten dann endlich zu gut definierten Verbindungen, die sich aber als harmlos erwiesen. Es besteht hier eine gewisse Ähnlichkeit mit der Suche nach den Hormonen und Vitaminen in unsern Tagen. Diese Ähnlichkeit hat übrigens vielleicht einen tieferen Grund, der uns noch

nicht genügend klar ist. Wir können ihn aber andeuten mit der Bemerkung, daß einzig die von den cyklischen Aminosäuren sich ableitenden Basen, die zum Teil auch Fäulnisprodukte sind und daher auch am Zustandekommen des „putriden Giftes“ beteiligt sind, eine ausgesprochene physiologische Wirksamkeit entfalten, daß man aber diesen Basen heute hauptsächlich Aufmerksamkeit schenkt, weil man in ihnen oder deren Derivaten Produkte der inneren Sekretion, also Hormone sieht. Solche regelmäßig in unsern eigenen Organen gebildete regelnde „Gifte“ sind von ungleich größerem Interesse als die Produkte der Fäulnis. Die Vitaminforschung ist aber vorläufig insofern auf einen toten Punkt gekommen, als es nicht gelungen ist, die Vitamine selbst zu finden, die bisher bekannten Zellbestandteile aber auch nicht als Muttersubstanzen derselben in Betracht zu kommen scheinen. So liegt der Gedanke nahe, daß die noch unbekannten Hormone, die sich ebenfalls nicht als proteinogene Amine erweisen, die in den höheren Pflanzen vorgebildeten Vitamine zu Muttersubstanzen haben.

Was die Geschichte der putriden Gifte im einzelnen anlangt, so wird die Beobachtung von Giftwirkungen faulender Stoffe schon von Albrecht von Haller (1708—1777) in seiner Physiologie erwähnt (1757—1766). Gaspard (1822), dann andere französische Forscher, wie Dupré, Magendie, Leuret, Dupuy und Trousseau, befaßten sich vor einem Jahrhundert näher mit den Symptomen, die gefaultes Fleisch und gefaulte Flüssigkeiten auf verschiedene Tiere ausüben. In Deutschland begann man sich für dieses Thema nach dem Auftreten der Cholera näher zu interessieren (Virchow 1843, Schmidt-Dorpat 1850, J. Meyer 1852). Die Untersuchungen von Stich (1853) erregten Aufsehen, da er zu dem Schlusse kam, daß die ins Blut gelangenden Stoffe fermentartig wirkten und zur Bildung neuer Giftstoffe im Blut Veranlassung geben. Im gleichen Jahr stellte aber Panum fest, daß das putride Gift durch Erhitzen nicht wie ein Ferment inaktiviert werde. Er konnte ferner zeigen, daß es nicht identisch sei mit den damals bereits bekannten Verbindungen, die aus Eiweiß entstehen, wie Leucin, Tyrosin, buttersaures oder valeriansaures Ammoniak; weiter daß es sich um eine wasserlösliche, aber alkoholunlösliche, nicht flüchtige Substanz handeln müsse. Er untersuchte auch die physiologische Wirkung der wässerigen Extrakte und verglich die hohe Giftigkeit derselben mit jener des Schlangengifts und der Pflanzenalkaloide. Die Ursachen der Cholera, des Typhus, Milzbrands und anderer Infektionskrankheiten suchte man in ähnlichen Giften, die man aber nicht mit dem Fäulnisgift zu identifizieren wagte, da die Gifte, welche nach damaliger Anschauung jene Krankheiten hervorriefen, doch die Natur von Fermenten zeigten.

Im Jahre 1866 gewannen Dupré und Bence Jones aus tierischen und menschlichen Organen durch Extraktion mit verdünnter Schwefel-

säure eine Substanz, die ihrer blauen Fluoreszenz wegen als „animalisches Chinidin“ bezeichnet wurde. Aus faulender Hefe stellte v. Bergmann 1868 eine kristallisierende Verbindung dar, die erste derartige Verbindung, die in anscheinend reinem Zustand isoliert wurde. Sie sollte nach der Meinung des Entdeckers einen der Träger jener Wirkungen darstellen, die man bei Injektionsversuchen von fauligen Substanzen an Tieren beobachtet hatte und die so sehr an die Wirkungen der Pflanzenalkaloide erinnerten. Im folgenden Jahr stellten Zülzer und Sonnenschein (nach dem Staas-Ottoschen Verfahren zur Aufsuchung von Alkaloiden in Leichenteilen) aus Macerationsjauche und später auch aus Typhusleichen eine kristallisierte Verbindung dar, die die Alkaloidreaktionen gab und sich physiologisch ganz ähnlich dem Atropin verhielt. Dieses später Ptomatropin genannte Gift ist wiederholt noch von andern Forschern nachgewiesen worden. Seine Existenz ist aber auch in Zweifel gezogen worden. Über seine chemische Natur ist nichts bekannt geworden, ebenso wenig von jener anderer sogenannter Leichenalkaloide, wie sie nun in den nächsten zehn Jahren öfters beschrieben wurden. So fanden Rörsch und Faßbender eine offenbar ebenfalls basische Substanz, die sie der Wirkung wegen als Leichendigitalin bezeichneten (1871); Leichenconiin und Leichennicotin wurden von L. Liebermann 1876, Wolkenhaar 1878; von Brouardel und Boutmy auch ein Leichenveratrin beschrieben (1881).

Diese Entdeckungen mußten aus mehreren Gründen lebhaftes Interesse erregen. Denn es handelte sich nicht nur um bei der Fäulnis oder gewissen Krankheiten vermutete alkaloidische Gifte, sie schienen auch in verdorbenen Nahrungsmitteln aufzutreten. Besonders die sogenannte Wurstvergiftung und die nach dem Genuß verdorbener Fische auftretenden Erscheinungen ließen auf ähnliche Giftstoffe schließen, da die Symptome jenen der Tollkirschvergiftung ähnelten. Das allgemeine Interesse wurde jedoch erst durch mehrere sensationelle Prozesse in Deutschland, in der Schweiz und in Italien wachgerufen. Die von den gerichtlichen Chemikern in kriminellen Vergiftungsfällen in Leichenteilen nachgewiesenen Alkaloide konnten ja nach diesen neuen Erfahrungen auch Leichenalkaloide sein, die sich „von selbst“ durch die Zersetzung des Fleisches bildeten. Die Aufgabe der forensischen Chemiker wurde noch dadurch erschwert, daß sich herausstellte, daß auch in ungefaulten Leichen, wie im lebenden Organismus, Basen vorhanden sind, die wenigstens einzelne der Alkaloidreaktionen geben. Hier spielte besonders das Cholin lange eine Rolle, bis man mit seiner ständigen Gegenwart rechnen lernte. Verwandte des Cholins oder solche, die dafür angesehen wurden, verwirrten aber fortgesetzt die Untersucher. Eine vollkommene Identität zwischen diesen Fäulnisalkaloiden mit einem der Pflanzenalkaloide wurde in keinem Falle nachgewiesen. Einzig das Muscarin

des Fliegenschwamms, das man für den Aldehyd des Cholins ansah, sollte auch mitunter als Fäulnisbase auftreten, eine Annahme, die in der Zeit der näheren Erforschung der biogenen Amine nicht wieder bestätigt wurde und bei der Unkenntnis über die wahre Natur des Muscarins auch nichts Bestimmtes aussagen könnte.

Das sicherste Mittel um zu einer Unterscheidung der Leichenalkaloide von den Pflanzenalkaloiden und den normalen basischen Bestandteilen der Gewebe zu gelangen, war die Isolierung der einzelnen chemischen Individuen. Dieser Aufgabe sehen wir nun eine ganze Anzahl tüchtiger Forscher sich widmen. Wenn auch der Enderfolg nicht der angewandten Mühe entsprach, so ist doch auf diesem für jene Zeiten zu schwierigen Gebiete manche Vorarbeit geleistet worden.

Unter diesen Forschern ist besonders F. Selmi zu nennen, der in seiner 1878 in Bologna erschienenen Schrift „Sulle ptomaine ed alcaloide cadaverici e loro importanza in toxicologia“ eine Übersicht der Ptomaine, wie er diese Stoffe zuerst nannte, nach ihrem Verhalten gegen Extraktionsmittel und ihre Unterscheidung von den ähnlichen Pflanzenalkaloiden Morphin, Atropin, Delphinin, Coniin gab. Diese Ptomaine waren aber amorph und konnten nicht chemisch näher charakterisiert werden. Selmi war auch der erste, welcher im Harn Kranker nach basischen eigenartigen Stoffen suchte. Diese Untersuchungen, 1880 ausgeführt, erst 1888 veröffentlicht, führten ebenfalls zu Verbindungen, die sich nur durch allgemeine Alkaloidreaktionen charakterisieren ließen. Sie waren nur zum Teil giftig. Selmi bezeichnete sie als Pathoamine.

Mittlerweile war die erste Fäulnisbase in reinem Zustand von Nencki (1876) aus gefaultem Leim erhalten worden. Er nannte sie Collidin. Sie erwies sich später als mit Phenyläthylamin identisch. A. Gautier hat dann noch eine Reihe von Ptomainen beschrieben, die er für Parvolin, Hydrocollidin, Collidin usw. also für Pyridinderivate ansah. Ein Vorkommen solcher Basen ist aber bis heute für Fäulnisprodukte nicht bestätigt. Nun häuften sich die Angaben über die Basen der normalen Gewebe und Körperflüssigkeiten, für welche Gautier die Bezeichnung Leukomaine prägte. Er stellte selbst eine Anzahl solcher Verbindungen her, die analysiert und benannt wurden. Diese Leukomaine waren weniger giftig als die Ptomaine. Sie sollten sich durch Oxydationsprozesse bilden und ihre Anhäufung (infolge Störung der Ausscheidung) krankhafte Zustände verursachen. Solche Leukomaine fanden Paterno und Spica im normalen Blut und im Eiereiweiß, Guareschi und Mosso im frischen Fleisch, Bechamp unter den Produkten der Magen- und Pankreasverdauung. Nachdem Bouchard 1884 gezeigt hatte, daß auch der normale Harn toxisch wirke, suchte man auch hier nach den Methoden des Alkaloidnachweises nach wirksamen Basen (A. T. Luff 1888, A. B. Griffiths 1890). Griffiths stellte nicht weniger

als 15 Basen aus verschiedensten pathologischen Harnen dar, analysierte sie und gab ihnen Formeln. Diese Basen bildeten nur den nach dem modifizierten Alkaloidnachweis erhältlichen Teil, nämlich die ätherlöslichen Basen. Der normale Harn enthielt keine derartigen ätherlöslichen Basen. Die Nachprüfungen von Albu (1894) gaben nur eine teilweise Bestätigung der Angaben von Griffiths. „Seither hat man ausgedehntere Versuche in dieser Richtung nicht mehr angestellt. Es ist außerordentlich zu bedauern“, sagt Fr. Kutscher,¹ „daß man dieses Gebiet der Harnuntersuchung so lange hat brach liegen lassen, da die Körper, die Griffiths und Albu in der Hand gehabt haben, sicher das größte Interesse beanspruchen.“

Die eingehendsten Untersuchungen und die Isolierung mehrerer Fäulnisbasen, deren chemische Individualität und Natur sich bestätigte, verdankt man L. Brieger.² Seinen Arbeiten ist es vornehmlich zu danken, daß die Diamine Putrescin und Cadaverin bekannt wurden und damit die ersten sicheren Beziehungen zwischen den einzelnen Aminosäuren der Proteine und den Aminen, die bei der Fäulnis, bei andern bakteriellen Umsetzungen, aber auch normalerweise aus den Aminosäuren im Tier- und Pflanzenkörper entstehen können. Andere von Brieger beschriebene Verbindungen brachten wenigstens die Anregung zu vervollkommneter Charakterisierung. So ist eine von Brieger aufgefundene Fäulnisbase mit dem im Harn mit Phosphor vergifteter Tiere nachgewiesenen Butyrobetain identisch gefunden worden (K. Takeda 1910) und damit an einem Beispiel aus der Tierchemie gezeigt worden, daß die Decarboxylierung und die Methylierung jene Hauptprozesse sind, die zu basischen Umwandlungsprodukten der Aminosäuren führen. Damit sind wir an jene Grenze gelangt, wo sich der Begriff Ptomain in den moderneren Begriff der proteinogenen Amine oder der Aporrhegmen³, der Hormone, der einfachen Pflanzenbasen allmählich verliert. Man kann alle diese Begriffe nicht voneinander scharf trennen, was ja ohne weiteres aus der nun für viele dieser Basen erkannten gemeinsamen Abstammung sich ergibt. Wir haben damit weder die Zahl der modernen Bezeichnungen erschöpft, noch haben wir alle Namen genannt, mit welchen jene Fäulnis- und Harnbasen usw., bezeichnet wurden. Man sprach auch von Cadaveralkaloiden, von Septicinen⁴, von Toxinen und Toxalbuminen (Brieger). Aber wie Brieger die Leukomaine Gautiers nicht wiederfand, so kann man auch die Briegerschen Toxalbumine,

1) Fr. Kutscher, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 3. 865 (1910).

2) L. Brieger, Über Ptomaine I. II. (1885). III. (1886).

3) Unter Aporrhegmen verstehen D. Ackermann und Fr. Kutscher natürliche Abbauprodukte von Aminosäuren [Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. 265 (1910)]

4) Als Sepsin wurde von Faust (1904) eine Fäulnisbase bezeichnet, die einige Zeit für das gehalten wurde, was man früher als das „putride Gift“ ansah.

welche die spezifischen giftigen Eiweisstoffe der pathogenen Bakterien vorstellen sollen, heute kaum mehr gelten lassen. Briegers Toxalbumine waren weder so giftig, wie es die näher studierten Bakterientoxine¹ sind, noch genügend spezifisch. Solche Bakterienproteine zeigten oft ganz gleiche Wirkung, gleichgiltig ob sie aus hochvirulenten oder von harmlosen Bakterien gewonnen wurden. Die Toxine dagegen sind wasserlösliche Sekrete der Bakterien, sie bilden Antitoxine, sind colloidalen Natur, aber selbst sehr wahrscheinlich nicht eigentliche Eiweißkörper, sondern nur schwer von diesen trennbar. Die Beziehungen zum Eiweiß oder Lecithin sind aber bei allen näher bekannten biogenen Aminen vorhanden. Vielleicht ist die Ansicht Kippenbergers richtig, der manche der in der Literatur beschriebenen sogenannten Ptomaine als Peptone ansieht (d. h. nach heutigen Anschauungen wohl als Peptide zu bezeichnen). Auch diese können nach Kippenberger in dem meist zur Extraktion benützten Äther übergehen.

Erinnern wir uns noch der spezifischen Alkaloide des Mutterkorns, so können wir feststellen, daß bei den niederen, nichtgrünen Pflanzen drei Gruppen von alkaloidartigen Verbindungen auftreten: Die seltenen spezifischen, chemisch definierbaren Basen (Typus Ergotamin), die verbreiteten biogenen Amine (Typus Putrescin), die chemisch nicht definierbaren, aber durch den vermuteten Zusammenhang mit den Proteinen ebenfalls hier interessierenden Toxine der Pilze und Bakterien. Diese Toxine werden aber keine nähere Beschreibung in diesem Buche finden. Es wird immer wahrscheinlicher, daß sie als zusammengesetzte Eiweißabkömmlinge aufzufassen sind.

Die Abgrenzung des Alkaloidbegriffs wird nun dadurch erschwert, daß auch bei den höheren Pflanzen und im Tierreich alle drei Gruppen anzutreffen sind und von den verbreiteten einfachen Basen, die in den gleichen Vertretern in allen drei Reichen angetroffen werden, allmähliche Übergänge zu den komplizierteren und gleichzeitig damit immer spezifischer werdenden Basen führen.

Was die verbreiteten einfach konstituierten Basen anbelangt, so wäre dem, im Zusammenhang mit den sogenannten Ptomainen, Gesagten hier noch einiges zuzufügen und mit einigen Worten der Entdeckung einiger ihrer typischen Vertreter zu gedenken. Man kann recht gut drei Zeitpunkte einer ruckweisen Entwicklung konstatieren, die sich durch die Jahre um 1865, um 1885 und um 1910 kennzeichnen läßt. 1865 wird das Cholin, das bisher nur als Spaltungsprodukt von Senfölglukosiden bekannt war, als basische Komponente von Zellipoiden (Protagon, Lecithin) erkannt. Das kurz vorher entdeckte Betain wird in der Zuckerrübe gefunden und damit erst von allgemeinerem Interesse. Die

1) Diphtherie- und Tetanustoxin, erhalten von v. Behring, Kitasato Roux. Das Tetanustoxin wird als das giftigste aller bekannten Substanzen angesehen.

folgenden Jahre bringen die früher genannten Arbeiten über „Ptoomaine“, welche zu keinen chemisch definierbaren Basen führen und die nähere Kenntnis verbreiteter Basen bleibt fast nur auf den Kreis des Cholins (Betain, Neurin, „Muscarin“) beschränkt. Solche vereinzelte Entdeckungen, wie jene des Guanins (1844), werden in ihrer allgemeineren Bedeutung noch nicht erkannt. Bemerkenswert ist die Auffindung des Allantoins, eines bisher für den Tierkörper allein für typisch gehaltenen Harnstoffderivats im Pflanzenreich (E. Schulze und Barbieri 1882). Das Jahr 1885 bringt nun die Auffindung des Adenins durch A. Kossel, des Trigonellins durch E. Jahns. Die Entdeckung der Diamine durch Brieger (s. oben) findet erst ihre volle Würdigung durch die unerwartete Auffindung stark basischer Spaltungsprodukte der Eiweißkörper (Arginin 1886, E. Schulze und Steiger; Lysin 1889 E. Drechsel), die sich als die Muttersubstanzen dieser Diamine erweisen.

Erst die Zeit um 1910 bringt aber die nähere Kenntnis von dem natürlichen Auftreten und der physiologischen Wirkung jener Amine, die sich von cyklischen Aminosäuren ableiten. Das Amin des Tyrosins, das Brieger wahrscheinlich schon in Händen hatte, aber nicht als solches erkannte, wird verschiedentlich nachgewiesen; es wird von größerem Interesse, als es von Barger im Mutterkorn aufgefunden wird (1909). Barger und Dale finden dann auch das Histamin im Mutterkorn (1910), dessen Wirkung nun einige Zeit vornehmlich auf die proteinogenen Amine bezogen wird. Englische Forscher (Ewins u. Laidlaw 1910) sind es auch, die das dem Tryptophan entsprechende Amin auffinden, eine Base, die dem ursprünglichen Alkaloidbegriff noch näher steht wie die Vorhergenannten.

Gleichzeitig wird die Kenntnis der alkaloidähnlichen Methylierungsprodukte von Eiweißabkömmlingen schnell vorwärts gebracht. E. Schulze und seine Schule finden die Betaine des Prolins und Oxyprolins, wodurch das Wesen der natürlichen Betainbildung erst klar zum Ausdruck kommt, da für die bisher bekannten Betaine andere Beziehungen (Phosphatide) im Vordergrund standen, andererseits wird im nichtmethylierten Cholin (Colamin) dessen Muttersubstanz im Lecithin (Kephalin) nachgewiesen. Auch die Betaine der andern heterocyklischen Aminosäuren (Histidin, Tryptophan) werden bald darauf entdeckt und damit den biogenen Aminen die konformen Betaine an die Seite gestellt. Den Prolinen nahestehende Basen sind schon einige Jahre früher von A. Pictet und Court (1907) als flüchtige Basen in einigen Pflanzenextrakten nachgewiesen worden. Auch methylierte proteinogene Amine werden bekannt (Hordenin, Léger 1906, Tetramethylputrescin R. Willstätter u. Heubner 1907). Zu diesen sind auch die besonders von der Kosselschen Schule (Fr. Kutscher, D. Ackermann) aufgefundenen und studierten Betaine des Tierkörpers zu zählen, die sich als sekundäre Um-

wandlungsprodukte von Amino-(dicarbon-)säuren erweisen. Die gleiche Schule hat in zahlreichen interessanten Arbeiten die Basen der Extrakte von Weichtieren, Fischen usw. bis in die jüngste Zeit erfolgreich untersucht. Von dem hier verfolgten Gesichtspunkt aus ist von Interesse die Auffindung der den eigentlichen Pflanzenalkaloiden so nahestehenden Betaine Trigonellin und Stachydrin auch in tierischen Extrakten.

Alle diese in ihrem Chemismus den Alkaloiden ähnliche tierische Basen sind aber entweder physiologisch indifferent oder aber sie sind zwar physiologisch wirksam, dann aber nicht spezifisch, sondern ständig auftretende Produkte bestimmter Organe, die wichtige Funktionen im Organismus zu verrichten haben. Von diesen letzteren Verbindungen sind nur ganz wenige chemisch genügend gut bekannt. Man nennt sie Hormone (Bayliß u. Starling 1902) oder Inkrete (Abderhalden), weil sie Produkte der inneren Sekretion darstellen. Ihr typischer Repräsentant ist das von Takamine 1901 zuerst in reiner Form aus Nebennieren von Rindern gewonnene Adrenalin. Ihre Erforschung steht im Mittelpunkt des Interesses der Biologen. Die näher bekannten Hormone haben sich als alkaloidähnlich erwiesen, weshalb der Stand der Forschung über die Natur der Inkrete in diesem Buch auch erörtert werden soll. Da sie für die menschliche Physiologie und Pathologie von so hoher Bedeutung sind, hat man ihr Vorkommen und ihre Wirkung namentlich bei Säugetieren studiert.

Von den spezifischen Giften, die man besonders bei niederorganisierten Tieren findet, ist keines in seinem Chemismus erkannt. Am besten ist vielleicht noch das Gift der Kröte bekannt, dank neuerer vorzüglicher Untersuchungen von H. Wieland. Die wenigsten der tierischen Gifte sind indessen basischer Natur. So ist auch das Krötengift eine den Gallensäuren verwandte stickstofffreie Verbindung, die allerdings in einer stickstoffhaltigen Form in den Drüsensekreten auftritt. Der Stickstoffgehalt der nativen Substanz ist nur durch einen Arginin enthaltenden Rest verursacht. Den typischen Pflanzenalkaloiden entsprechende Basen scheinen nach bisheriger Kenntnis einzig in den Hautdrüsen der Salamander vorzukommen. Von den wenigen basischen Verbindungen, die sonst noch angetroffen wurden, gehören mehrere gleichzeitig den verbreiteten einfacheren Basen bzw. den Hormonen an, so das Adrenalin des Drüsensekrets tropischer Kröten, das Tyramin des Tintenfischs. Man sieht auch an diesen Beispielen, die die zukünftige Forschung wohl noch erweitern wird, wie problematisch es ist, eine natürliche Verbindung systematischen Gruppen einfügen zu wollen. In einigen andern Fällen erwies sich der Stickstoffgehalt ähnlich wie beim Krötengift als unwirksamen Beikörpern angehörend.

Die Schlangengifte wurden von Faust in stickstofffreier Form gewonnen und den pflanzlichen Sapotoxinen verglichen. Von keinem ein-

zigen der tierischen Gifte kann man heute noch mit Bestimmtheit behaupten, daß es eine Verbindung eigener Art darstelle, das kein Analogon unter den Pflanzengiften hätte. Dies spricht für die Abhängigkeit des Tierkörpers auch in der Produktion von Giftstoffen von seiner pflanzlichen Nahrung. Wir verweisen auf die Analogie zwischen dem Cantharidin der spanischen Fliegen mit dem Anemonin, auf die Ähnlichkeit tierischer Herzgifte mit solchen der Digitalisgruppe, auf die Beziehungen von tierischen Giften zu den Chole-, bzw. Phytosterinen, zu den Saponinen.

Die aus den Sekreten oder Extrakten gewonnenen wirksamen Präparate zeigten oft Eiweißreaktion, weshalb man vielfach die betreffenden Gifte als Toxalbumine bezeichnete. Seitdem eine Reihe solcher Gifte aber frei von Eiweiß erhalten wurden, dient dieser Ausdruck nur noch als gelegentlicher Notbehelf. Die Frage, ob die Eigenschaft Antigene zu bilden einzig Eiweißstoffen zukommt, ist noch strittig. Antikörpererzeugende tierische Toxine haben aber ebenfalls ihr Analogon in höheren Pflanzen.

Daß auch höhere Pflanzen Toxine produzieren ist besonders am Ricin gezeigt worden, das zuerst von R. Kobert und Stillmark (1888) untersucht wurde. Es wurde in der Folge auch von allgemeinem wissenschaftlichem Interesse, da P. Ehrlich mit ihm Studien über Immunität von allgemeiner Bedeutung ausführte. Auch von diesem gut erforschten Toxin ist es noch nicht ganz sicher, ob es selbst ein Eiweißstoff sei, bzw. seine Giftwirkung aus Zustand und Lagerung an sich ungiftiger Komponenten zu erklären sei, oder ob eine giftige, vielleicht alkaloidartige Substanz am Eiweiß festgehalten wird.

Ganz ungeklärt ist auch trotz der großen darauf gewandten Arbeit die Natur der Ergänzungsnährstoffe oder akzessorischen Nahrungsfaktoren, die man meist Vitamine nennt, die auch Nutramine genannt wurden und die, wie diese Bezeichnungen schon erkennen lassen, für alkaloidartige Verbindungen angesehen wurden. Die analytisch-chemischen Forschungen bemühten sich hauptsächlich um die Isolierung des Vitamins *par excellence*, der Faktors B (antineuritische Faktor, Anti-Beriberi-Vitamin) und sind ganz auf die Basen- und Alkaloidmethoden eingestellt gewesen. Erst in jüngster Zeit sind Zweifel an der Basennatur auch dieses Ergänzungsstoffes aufgetaucht und es für möglich erklärt worden, daß die angewandten Basenfällungsmittel die wirksamen Vitamine nur adsorbiert hätten.

Ist somit auf dem Gebiete der chemischen Erforschung der Vitamine noch alles, auf jenem der Hormone das meiste zu leisten, so ist andererseits auf dem älteren Forschungsfelde der spezifischen alkaloidischen Pflanzengifte eine Reihe der wichtigsten Probleme gelöst worden, und darüber hinaus sind der Heilkunde große Dienste geleistet worden.

Nicht nur konnten eine sehr große Zahl der pharmakologisch wichtigsten Alkaloide in ihrer Konstitution so vollkommen aufgeklärt werden, daß sie auch der chemischen Synthese zugänglich wurden. Mit diesen Bemühungen um die künstliche Gewinnung der natürlichen Basen ging parallel die Synthese leichter zugänglicher Verbindungen, die als synthetische Arzneimittel von Bedeutung wurden. Die ersten großen Erfolge knüpften sich an die Ersetzung des Cocains durch andere Lokalanästhetika. An die Erforschung des Chemismus des Chinins ist die Begründung der modernen Arzneimittelsynthese gebunden. In neuerer Zeit hat sich daran angeschlossen, ebenfalls an die Chininforschung geknüpft, die moderne Chemotherapie, die sich nicht mehr mit der Bekämpfung und Ausgleichung der Symptome begnügen will, sondern den krankmachenden Ursachen mit chemischen Mitteln an den Leib geht. Diese Richtung, von Paul Ehrlich begründet, hat neuerdings beachtenswerte Erfolge in der chemotherapeutischen Bekämpfung der durch Kleintiere (Trypanosomen, Spirillen, Bakterien) bewirkten Krankheiten ergeben (Morgenroth).

Zum Bilde, das man sich von den einzelnen Alkaloiden zu machen hat, gehört als wesentlich seine Wirkung auf die Lebewesen, vor allem auf den Menschen. Wenn die Fortschritte der Anatomie und Physiologie die Analyse der Alkaloidwirkungen förderten, so ist doch auch zu betonen, daß diese Fortschritte selbst wieder durch das Studium der alkaloidischen Basen vertieft wurden. Insbesondere die Funktionen des Nervensystems sind vielfach erst durch pharmakodynamische Arbeiten mit solchen Basen geklärt worden. Wir denken hier besonders an die Arbeiten von Langley über das autonome Nervensystem und die Beeinflussung der Ganglien durch Nicotin, dann an die Unterscheidung der verschiedenen Gruppen des sympathischen Systems durch die Systemgifte (sympathomimetische Amine, parasymphatische Gifte).

Wir gehen hier nicht näher auf die Entwicklung der Alkaloidforschung seit Ende der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts ein. Die Beschreibung der einzelnen Alkaloidgruppen wird ohnehin mit historischen Daten eingeleitet werden und da die einzelnen konstitutiv erforschten Gruppen mit zunehmender Komplizierung des molekularen Baues aneinander gereiht werden, ergeben diese Einleitungen auch ein im großen Ganzen entwicklungsgeschichtlich zutreffendes Bild der Alkaloidforschung. Denn in der Regel sind ja die vorgängig erwähnten einfacheren Alkaloide auch zeitlich früher konstitutiv erforscht oder synthetisiert worden.

Die Zahl der noch recht unvollkommen erforschten Alkaloide ist indessen noch eine beträchtliche. Dem Alkaloidchemiker bieten sich noch manche interessante Probleme. Eines der wichtigsten ist die völlige Aufklärung der Konstitution des Morphins, bzw. Codeins und Thebains. Die letzten Einzelheiten des molekularen Baues sind auch heute nicht ent-

schleiert, wiewohl man gerade diese Fragen seit mehr als 20 Jahren intensiv bearbeitet und die Morphinforschung ja der älteste Teil der Alkaloidforschung ist.

Wenn auch die Kriegsjahre und Nachkriegsjahre dem normalen Fortgang der Erforschung der Alkaloide nicht günstig sein konnten, so haben doch die besonderen Verhältnisse nach manchen Richtungen hin Anregungen geboten. In den blockierten Staaten hat man den einheimischen Heilpflanzen und deren Anbau vermehrtes Interesse geschenkt. Man hat der technischen Synthese von Alkaloiden (Caffein, Cocain) erhöhtes Interesse dargebracht, man hat dem Piperin verwandte Stoffe hergestellt, um sich vom Pfeffer unabhängig machen zu können. (H. Staudinger) usw.

Die allerletzten Jahre bringen wieder vermehrte Erfolge besonders auf dem Gebiete der pharmakologisch wichtigen Alkaloide. Nach den unbefriedigenden Ergebnissen, die einheimische Secaleersalzmittel lieferten, wurde im Ergotamin des Mutterkorns das brauchbarste der bisherigen Secalepräparate aufgefunden (A. Stoll). Im Psycain (R. Willstätter) wurde ein das Cocain pharmakologisch übertreffendes Isomeres der technischen Synthese zugeführt. Wenn wir unter der großen Zahl ausgezeichneten Forscher, die in den letzten Jahren unsere Kenntnisse der Alkaloide erweiterten, einzelne hervorheben dürfen, so sollen E. Späth, W. H. Perkin jun. und R. Robinson als besonders erfolgreiche Untersucher genannt werden. Die Heranziehung der Mikromethoden ermöglicht es heute auch schwer zugängliche Basen mit Erfolg zu untersuchen bzw. weniger reich dotierte Laboratorien an diesen Arbeiten teilnehmen zu lassen.

Die außerordentliche Erfahrung, die bei der Untersuchung der Alkaloide gewonnen wurde, wird voraussichtlich auch jener der noch unbekannten, in kleinsten Mengen auftretenden Basen hormonalen Charakters zugute kommen. Außer den Mikromethoden wird die Synthese vermutterter Hormone usw. zwecks deren konstitutiven Aufklärung eine große Rolle spielen. Ebenso müssen wir damit rechnen, daß alkaloidähnliche Arzneimittel und chemotherapeutische Verbindungen weiter in großer Zahl dargestellt werden. Dies zwingt uns, den Alkaloidbegriff, soll er nicht ins Uferlose sich ausdehnen, schon heute auf die natürlichen Basen zu beschränken.

So schwierig auch der Alkaloidbegriff zu begrenzen ist, da nach allen Seiten Ausläufer sich zeigen, unwirksame heterocyklische Basen, wirksame einfachere Amine, Basen der verschiedensten Grade der Verbreitung usw., eines schien doch gemeinsam: das natürliche Vorkommen. Seitdem nun aber Alkaloide synthetisch gewonnen wurden, seitdem Verbindungen aufgebaut wurden, die den natürlichen Alkaloiden nicht vollkommen entsprachen, (denen z. B. die optische Aktivität fehlte), seitdem

natürliche Alkaloide künstlich umgeformt wurden oder den natürlichen Alkaloiden nahestehende homologe oder analoge Verbindungen dargestellt wurden, spricht man auch von künstlichen Alkaloiden, wobei dieser Ausdruck von den verschiedenen Autoren in ungleichem Sinne verwendet wird. Man sollte unter künstlichen Alkaloiden, falls diese Bezeichnung überhaupt verwendet wird, nur die synthetisierten Alkaloide oder deren nächste Verwandten verstehen, deren Konstitution nicht aus dem Rahmen desjenigen fällt, was den bisherigen Erfahrungen gemäß, wirklich als naturgegeben zu betrachten ist. Nicht aber solche Verbindungen, die einzig zwecks Nachahmung einer bestimmten pharmakodynamischen Wirkung aufgebaut wurden und die nur in einzelnen Merkmalen dem als Muster dienenden natürlichen Alkaloid gleichen. Noch weniger kann man sich mit dem noch hie und da bestehenden Brauch einverstanden erklären, die Gesamtheit der Pyridinderivate oder der heterocyklischen Verbindungen überhaupt oder gar sämtliche organische Basen als künstliche Alkaloide zu bezeichnen.¹

Wir glauben dem Bedürfnis einer zusammenhängenden Darstellung dessen, was man unter Alkaloiden auch heute noch zu verstehen meint am besten gerecht zu werden, wenn wir hier die Gesamtheit der natürlichen Basen besprechen mit besonderer Berücksichtigung ihrer natürlichen Verwandtschaft und den einzelnen Basen eine um so eingehendere Würdigung zuteil werden lassen, je mehr sie sich dem klassischen Alkaloidbegriff nähern. Selbstverständlich kann dieser Grundregel nicht strenge nachgelebt werden. Verbindungen, die aus irgendeinem Grunde erhöhtes Interesse erwecken oder die Veranlassung gaben zu interessanten Untersuchungen, durften eingehender behandelt werden, als es dieser Grundsatz allein zuließe. Echte Pflanzenalkaloide, deren konstitutive Erforschung vernachlässigt wurde und die derzeit keines be-

1) A. Pictet hatte in seinem bekanntem Werk: Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Konstitution, die Pyridin- und Chinolinderivate als künstliche Alkaloide den natürlichen Pflanzenalkaloiden vorangestellt. In dem Artikel „Alkaloide“ in Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Bd. 1, 224 (1914) schreibt Pictet: „Heute ist man zu der notwendigen Erkenntnis gekommen, daß kein gemeinsamer, konstitutioneller Charakter die zahlreichen, vegetabilischen Basen unter sich vereinigt, und daß die Pflanze befähigt ist, basische Produkte zu erzeugen, die in chemischer Hinsicht den verschiedensten Gruppen der organischen Klassifikation angehören. Will man das Wort Alkaloid weiter gebrauchen, wozu eine jahrhundertalte Gewohnheit wohl zwingt, so muß man darauf verzichten, es als die Überschrift einer natürlichen, chemisch begründeten Körperklasse betrachten zu wollen und zum ursprünglichen Begriff zurückkehren, der als Alkaloide alle naturellen, mit basischen Eigenschaften ausgestatteten Verbindungen zusammenfaßt.“ Pictet scheidet nur die Aminosäuren von den Alkaloiden aus. Wir können dies hier aber um so weniger tun, als gerade durch die Kenntnis des molekularen Baues der Aminosäuren der Proteine der Zusammenhang der natürlichen Basen verschiedenster Art und Vorkommen am ehesten verstanden werden kann.

sonderen Interesses als Medikament sich erfreuen, durften auch von uns kurz behandelt werden.

Dem Untertitel dieses Buches entsprechend werden nur die natürlichen Basen behandelt. Derivate und Abbauprodukte, ähnliche synthetische Verbindungen werden nur soweit besprochen, als ihre Erwähnung das Verständnis für den Chemismus der natürlichen Basen erleichtert; synthetische Pharmaka, nur soweit ihre Vergleichung für das Wesen der betreffenden Alkaloidwirkung von Interesse ist. Analytische Daten werden vornehmlich jene Basen erhalten, die gleichzeitig alkaloidähnlich und von einiger Verbreitung sind, auf welche man daher öfters bei analytischen Untersuchungen pflanzlicher oder tierischer Organe stoßen kann. Eine eingehende Behandlung der qualitativen und quantitativen Bestimmung der Pflanzenalkaloide und der basischen Gifte würde den Rahmen dieses Buches überschreiten. Hier muß auf die Toxikologien und Spezialwerke verwiesen werden. Ebenso können alle jenen natürlichen Verbindungen, die für die Alkaloidchemie nur in einzelnen Beziehungen von Interesse sind, nur im Hinblick auf diese dargestellt werden. Auch hier muß in Betreff Darstellung, Nachweis usw. auf die Spezialliteratur hingewiesen werden, die am gegebenen Orte angeführt ist.

Unsere systematische Beschreibung der Basen und ihrer Wirkungen beginnen wir mit den einfachsten Vertretern, die als alkylierte Ammoniake biochemisch als Bruchstücke höhermolekularer Basen zu werten sind. Das verbreitete Trimethylamin erscheint hauptsächlich als Bruchstück des abgebauten Lecithins, bezw. Cholins. Die Methylierung des Lecithins (Colaminlecithin — Cholinlecithin) ist offenbar die Hauptquelle der Bildung methylierten Ammoniaks. Das Ammoniak selbst erscheint bei der Metabolie primärer Aminoverbindungen (Colaminlecithine, Eiweiß, Aminosäuren[-Amide]) und ist in dieser Hinsicht den methylierten Aminen biologisch gleichwertig. Als Muttersubstanz aller natürlichen organischen Basen teilt es mit ihnen auch gewisse pharmakologische Wirkungen, weshalb wir seine Beschreibung an die Spitze stellen.

I. Spezieller Teil

A. Die chemisch näher bekannten Basen

1. Aliphatische Basen

Das Ammoniak und die Methylamine

Ammoniak, NH_3 . Geschichtliches s. S. 7. Findet sich in geringer Menge frei und in Form von Salzen überall in der Natur, im Boden, in der Luft, in Gewässern. Salmiak wird in Kratern von Vulkanen (Vesuv) gefunden, das Sulfat in den toskanischen Fumarolen, Carbonate im Guano. Die Exkremente von Vögeln und Reptilien enthalten viel saures harnsaures Ammonium. Die Hauptquelle des in der Natur überall in sehr geringer Konzentration verbreiteten Ammoniak ist aber der Harnstoff, das Endprodukt des tierischen Eiweißstoffwechsels, der durch Bakterienfäulnis in Ammoniak und Kohlensäure gespalten wird. Bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts wurde Ammoniak fast nur aus animalischen Stoffen gewonnen. Die technische Gewinnung geschieht nunmehr hauptsächlich aus den wässerigen Anteilen der Kohlendestillate (Ammoniakwasser), wozu seit dem Jahre 1911 die Synthese aus Stickstoff und Wasserstoff nach Fr. Haber — C. Bosch hinzukam.¹

Das freie Ammoniak ist ein physiologisch wirksamer Körper, der sich im lebenden Organismus nicht anhäufen kann. Das im umbauenden Stoffwechsel der Pflanze vorübergehend verfügbar gewordene Ammoniak wird vornehmlich in Form von Säureamiden (Asparagin) gestapelt, während der Tierkörper die Paarung des Ammoniaks mit Kohlensäure zu Harnstoff (Leber) durchführt.

Ammoniak kommt in Keimpflanzen vor. N. Castoro² fand auf 100 g Trockensubstanz 0,07—0,13 g Ammoniakstickstoff. Die Höchstwerte treten erst nach 2—3 Wochen auf. Bei der Autolyse vermehrt sich der Gehalt bis zu durchschnittlich 0,26 g Ammoniakstickstoff. Mikrochemisch hat Weevers³ freies Ammoniak in Wurzelknöllchen und bei

1) Andere, indirekte Synthesen sind jene von Frank und Caro über Calciumcyanamid, von Serpek über Aluminiumnitrid, u. a.

2) N. Castoro, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. 525 (1907).

3) Th. Weevers, cit. bei H. Molisch, Mikrochemie d. Pflanze. 2. Aufl. 1921. S. 66.

einigen Flechten und Pilzen nachgewiesen, Ammoniumsalze besonders bei Lauch und Kohlarten, in den Wurzelknöllchen der Papilionaceen. Viel Ammonsalze enthalten auch die Blutungssäfte der Weinrebe, des Ahorns und der Birke. Ammoniak bildet auch den wesentlichen Bestandteil der flüchtigen Basen grüner Pflanzen. Es ist aber nicht sicher, ob es nicht in Form leicht spaltbarer Stoffe hier vorhanden ist.¹ Am leichtesten spalten Glutamin, Asparagin, Allantoin Ammoniak ab. Sie sind aber beständig beim Destillieren in wässriger Lösung und im Vakuum bei Gegenwart von Magnesia.

Der normale tierische Organismus enthält stets kleine Mengen Ammoniak im Blut, Harn, dagegen kaum nachweisbare Mengen in der Milch. Die in der Kuhmilch von älteren Autoren nachgewiesenen Mengen rührten offenbar von der Stalluft her. H. Rietschel² fand in Frauenmilch nur 0,0006 % Ammoniak. Der Gehalt des Blutes liegt bei 1 mg Prozent und ist von der Nahrung stark abhängig. Während der Verdauung kann der Ammoniakgehalt des Pfortaderblutes das 4—5fache betragen; vom Darm wird der Leber Ammoniak zugeführt und hier in Harnstoff umgewandelt, so daß das die Leber verlassende Blut weit ammoniakärmer ist.³ Der Harn enthält durchschnittlich 0,6—0,7 g Ammoniak im Liter oder 4—5 % des gesamten Stickstoffs. Bei sehr geringem Eiweißumsatz sinkt die absolute, steigt aber die relative Menge (Verhältnis zum Gesamtstickstoff) bis auf 12 %. Bei reicher Eiweißzufuhr, aber auch bei Zufuhr unorganischer oder schwer verbrennlicher organischer Säuren steigt die Ammoniakmenge des Harns, weil Ammoniak zur Neutralisation der Säuren mobilisiert werden muß, das dann nicht mehr zur Harnstoffsynthese verwendet wird. Der hohe Ammoniakgehalt des Diabetikerharns führte zur Entdeckung der β -Oxybuttersäure und der diabetischen Acidosis (Naunyn). Der Ammoniakgehalt kann dann bis 7 oder 8 g per Liter und noch höher steigen. Es ist experimentell bisher aber nicht abklärbar gewesen, wie weit dieser hohe Ammoniakgehalt mit einer Abwehr gegen die schwer oxydierbaren Säuren zusammenhängt, wieweit mit einer gestörten Harnstoffbildung, da bei dieser Krankheit ja die Leberfunktion gestört ist. Bei alkalireicher Diät geht der Ammoniakgehalt des Harns zurück; er ist daher geringer bei Pflanzenfressern. Er kann bis auf 0,1 g herabgesetzt werden, verschwindet aber nie vollkommen. Im gestandenen Harn setzt die Ammoniakbildung durch bakterielle Zersetzung von Harnstoff früher oder später ein.

1) H. Franzen, A. Wagner, A. Schneider, *Bioch. Zeitschr.* **116**. 208 (1921).

2) H. Rietschel, *Jahrb. d. Kinderheilkunde* **64**. Ergänzhft S. 125.

3) Nach W. W. Prawdicz-Neminski, *Biochem. Zeitschr.* **152**. 388 (1924) kommen dem Ammoniak hormonale Eigenschaften zu. So bildet sich Ammoniak bei den Herzzuckungen, was für die Entfernung von Calcium- und Magnesiumverbindungen von Bedeutung sei. Es soll auch die Magendarmbewegungen hormonal mitbeeinflussen.

Physikal. Eigenschaften. Ammoniak ist ein farbloses, eigenartig riechendes Gas, äußerst löslich in Wasser, auch in Alkohol (330 Vol. auf 1 Vol. Alkohol) und Äther. Kp. = $-33,5$; F. = -76° . 11 wiegt 0,77 g. Krit. Temperat. $+130^{\circ}$. Spezif. Gew. 0,589 (Luft = 1), des flüssigen Ammoniaks 0,636.

Die wässrige Lösung enthält das komplexe Kation $[\text{NH}_4]$ und das Anion OH' . Das freie Radikal Ammonium, NH_4 , ist isolierbar, indem man Ammoniumjodid in flüssigem Ammoniak bei -70° mit Natrium behandelt.¹ Das Ammoniumhydroxyd, NH_4OH , ist eine schwache Base. In einer normalen Lösung sind nur 0,4% dissoziiert.

Ob Tiere Ammoniumsalze direkt verwerten können, ist unsicher. Im wesentlichen Ausmaß dürfte dies nicht zutreffen. Ungiftige Ammoniumsalze, wie das Acetat, können bei Wiederkäuern einen Teil des Eiweißstickstoffs ersetzen, doch handelt es sich dabei sehr wahrscheinlich nur um eine indirekte Ausnutzung, insofern die Darmbakterien auf Kosten dieses Stickstoffs Eiweiß aufbauen, das dem Wirt dann zugute kommt.

Die pharmakologische Wirkung des Ammoniaks und der Ammoniumsalze ist für uns von hohem Interesse, da manche bei den organischen Basen und Alkaloiden gefundenen Wirkungen sich bereits beim Ammoniak in schwächerem Grade konstatieren lassen. Das freie Ammoniak ist seiner leichten Flüchtigkeit, seiner Giftigkeit und seiner verbreiteten Anwendung wegen eines der gewöhnlichsten gewerblichen Gifte. Bei einem Gehalt der Luft von 0,15% NH_3 treten bereits Vergiftungssymptome auf; ein Gehalt von 2–3% wirkt tödlich. Das Einatmen verdünnten Ammoniaks erzeugt durch Erregung vasomotorischer Zentren reflektorisch von der Nasenschleimhaut aus Erhöhung des Blutdrucks infolge Gefäßkontraktion. Die Atmung wird ebenfalls reflektorisch zuerst gehemmt, dann wird sie tiefer. Darauf beruht die Anwendung von Riechsalzen, die meist Ammoniumcarbonat und ätherische Öle enthalten, zur Atemanregung bei Ohnmachtsanfällen. Im Effekt ähnelt dieses Verhalten jenem der Alkaloide Caffein, Atropin, Lobelin, Apomorphin, Strychnin, die direkt das Atemzentrum erregen.

Auch das Cocain gehört hierher, das aber in erster Linie als vorübergehend lähmendes Nervengift der peripheren sensiblen Nervenendigungen angewendet wird (Lokalanästhesie). Im Gegensatz zu Cocain und den zahlreichen künstlich hergestellten Cocainersatzmitteln, die ohne wesentlich zu reizen gleich ihre lähmende Wirkung entfalten, erzeugt Ammoniak zuerst schmerzhaft Reizungen, sodann erst Anästhesie. Es gehört damit zu jenen Stoffen, die als Anästhetica dolorosa (Liebreich 1888) bezeichnet wurden.

1) H. H. Schlubach u. Fr. Ballauf, Ber. d. d. chem. Ges. **54**, 2825 (1921).

Einatmen von konzentriertem Ammoniak erzeugt Stimmritzenkrampf und Ödem. Konzentrierte wässrige Lösungen erzeugen auf der Haut brennende Schmerzen, Hyperämie und Blasenbildung. Innerlich erzeugen solche Lösungen schwere Magenentzündungen und verlaufen oft tödlich.

Die desinfizierende Wirkung des Ammoniaks, wie der meisten organischen Basen und Alkaloide ist gering. Sie ist nur wenig größer, als der Alkalität (Hydroxylionen-Konzentration) entspricht, was mit der Lipidlöslichkeit erklärt wird.

Die Wirkung der Ammoniumsalze ist je nach der Anwendungsart sehr ungleich. Bei der Einnahme per os sind sie in nicht zu großen Dosen harmlos. Salmiak wirkt schleimlösend und dient (meist mit Lakritzensaft) als Heilmittel bei Bronchitis. Die Ammoniumsalze wirken ferner auch schweißtreibend (Acetat). Dies ist einer erregenden Wirkung auf das Rückenmark zuzuschreiben. Viel ausgeprägter zeigen sich diese Reizerscheinungen bei direkter Injektion von Ammoniumsalzen ins Blut. Es kommt dann zu tetanischen Krämpfen, die ganz jenen durch Strychnin erzeugten gleichen. Atmung und Blutdruck werden erst herabgesetzt, um dann stark anzusteigen. Bei größeren Dosen tritt ohne künstliche Atmung der Tod bei Versuchstieren ein. Sonst verschwinden die Symptome aber bald, da der Organismus das Ammoniak der Salze schnell in Harnstoff überführt und so unschädlich macht. Daher sind bei der Einverleibung durch den Verdauungskanal auch große Dosen Salmiak wenig wirksam und es kommt selten zu Krämpfen. Bei den Fleischfressern und beim Menschen entgeht allerdings ein Teil der Umwandlung in Harnstoff und wird als solches ausgeschieden (siehe oben).

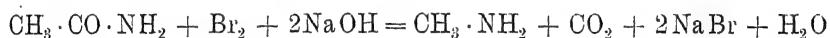
Durch den Eintritt organischer Reste werden die Wirkungen des Ammoniaks im allgemeinen erhöht.¹ Sind alle Wasserstoffatome des Ammoniums durch organische Reste ersetzt, so tritt eine Erscheinung auf, die den unorganischen Ammoniumsalzen selbst nicht eigen ist, dagegen sich in sehr ähnlicher Form bei allen Verbindungen wiederfindet, die dem Ammoniumtypus entsprechen. Es ist dies die Lähmung der motorischen Nervenendigungen. Diese Wirkungen zeigen nicht nur Tetralkylammoniumverbindungen, wie das auch natürlich vorkommende Tetramethylammoniumhydroxyd, sondern auch Arsonium-, Phosphonium-, Sulfoniumverbindungen, allerdings auch einige andere organische Basen mit dreiwertigem Stickstoff, wie Pyridin, Chinolin. Diese Eigenschaft, die motorischen Endapparate zu lähmen ist besonders am südamerikanischen Pfeilgift Curare studiert worden. Wir werden in der Folge diese Lähmungserscheinung meist als curareartig bezeichnen. Das Curare enthält selbst Alkaloide vom Charakter quaternärer Ammoniumbasen, wo-

1) Durch den Eintritt einfacher Alkyle, wie Methyl, wird aber die krampferzeugende Wirkung des Ammoniaks aufgehoben; die Methylamine sind daher im großen ganzen weniger giftig als Ammoniak.

rauf die Wirkung eben zurückzuführen ist. Die meisten Pflanzenalkaloide sind tertiäre Basen. Zahlreiche derselben ließen sich in quaternäre überführen und zeigten dann ebenfalls die Curare-Wirkung.

Das Studium der Curarewirkung gehört zu den klassischen Untersuchungen der Pharmakologie. Die Curarisierung der Versuchstiere ist für die Zwecke der Vivisektion von großer Bedeutung und dient daher oft auch in der Analyse der pharmakologischen Wirkung von andern Alkaloiden.

Unter den natürlichen Alkylderivaten des Ammoniaks spielen die Methylamine die erste Rolle. Bei der Alkylierung des Ammoniaks entstehen die primären, sekundären, tertiären und quaternären Basen nebeneinander. Man muß zu ihrer Gewinnung dann das Gemisch der Basen voneinander nach besonderen Methoden trennen. Vorzuziehen ist aber die künstliche Gewinnung der einzelnen Basen nach eigenen Darstellungsv erfahren. So kann man Methylamin, $\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_2$, leicht gewinnen nach dem Verfahren von A. W. Hofmann durch Behandeln von Acetamid mit Brom und Natronlauge:



oder aus Formaldehyd und Salmiak¹, bzw. durch Verseifung des aus Phtalimidkalium und Halogenmethyl gebildeten N-Methylphtalimids.² Dimethylamin wird aus dem Dimethylanilin über Nitrosodimethylanilin und Erhitzen mit Lauge gewonnen.³ Aus Kalkstickstoff und Dimethylsulfat⁴ Trimethylamin ist technisch gewinnbar nach Eschweiler und Köppen⁵ durch Erhitzen von Formaldehyd und Salmiaklösung im Autoklaven.

Methylamin, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_3$, bildet sich bei vielen bakteriellen Zersetzungsprozessen aus Eiweiß oder anderen stickstoffhaltigen Anteilen (Nucleinsubstanzen). Es wurde in der Heringlake, in autolyseierter Hefe, in gefaultem Leim, in verschiedenen Bakterienkulturen nachgewiesen. Seine Bildung durch bakterielle Entcarboxylierung von Glykolließ sich experimentell nicht beweisen. Es wurde im Blute von Crustaceen gefunden; im Pflanzenreich in der Rübenmelasse, in der Kalmuswurzel („Calamin“) und im Bingelkraut (*Mercurialis annua* und *M. perennis*, Euphorbiaceae). Von den unangenehm nach Aminen rie-

1) A. Brochet und R. Cambier, Bull. Soc. chim. **13**. 533 (1895).

2) S. Gabriel, Ber. d. d. chem. Ges. **20**. 2225 (1887) — **24**. 3101 (1891).

3) A. Baeyer und H. Caro, ebd. **7**. 963 (1874).

4) W. Traube u. A. Engelhardt, ebd. **44**. 3149 (1911).

5) W. Eschweiler, ebd. **38**. 880 (1905) — A. Köppen, ebd. **38**. 882 (1905), s. a. H. Decker und P. Becker, Annal. d. Chem. **395**. 360 (1913).

chenden Bingelkräutern ist besonders das perennierende recht giftig, woran jedoch diese Amine nicht schuld sind.¹

In der Wurzel von *Leptotaemia dissecta*.²

Methylamin ist ein Gas von ammoniakähnlichem Geruch. Kp. -6° . Leicht löslich im Wasser (ca. 1000 Vol. in 1 Vol. Wasser bei Zimmertemperatur). Das Goldsalz kristallisiert wasserfrei monoklin, mit 1 Mol. H_2O in Tetraedern. In Wasser sehr leicht löslich. Das Platinsalz ist ziemlich schwer löslich (2:100) in Wasser, unlöslich in absolutem Alkohol. Hexagonale Tafeln. F. 224° .

Dimethylamin, $NH \cdot (CH_3)_2$, ist nur in der Heringslake und als bakterielles Abbauprodukt nachgewiesen (in faulem Fleisch, faulen Pilzen, Guano). Aus dem Hordenin entsteht es durch Einwirkung von Kahlhefe (*Willia anomala*) oder *Oidium lactis*. Bei gewöhnlicher Temperatur gasförmig (Kp. $+7^{\circ}$). In Wasser und Alkohol leicht löslich.

Isomer mit Äthylamin. Zur Unterscheidung: $NH(CH_3)_2$, Platinsalz, F. 206° , dimorph rhombisch, schwer löslich in kaltem Wasser und Alkohol. Goldsalz. F. 202° , monokline Tafeln. — $NH_2 \cdot C_2H_5$, Platinsalz, F. 218° , Rhomboeder. Goldsalz. F. 195° .

Trimethylamin, $N(CH_3)_3$, wurde zuerst von V. Dessaignes 1850 in *Chenopodium vulvaria* gefunden, aber für Propylamin gehalten; für die gleiche Base hielt Wertheim seine 1851 aus Heringslake isolierte Verbindung. A. W. Hofmann konnte aber schon im folgenden Jahre zeigen, daß die Base von Wertheim mit Jodmethyl sich zu Tetramethylammoniumjodid verbindet, somit Trimethylamin sein müsse. Das Trimethylamin ist seither bei einer ganzen Anzahl höherer Pflanzen nachgewiesen worden, so in den Blüten von *Pirus communis* und *P. aucuparia*, von *Crataegus oxyacantha* und *C. monogyna*, in den Blütenpollen von *Beta vulgaris*, in der Kalmuswurzel, im Hopfen, in *Mercurialis annua*, *Arnica montana*, im Samen von *Fagus sylvatica*³; in Pilzen (Mutterkorn,

1) Die von Reichardt (1863) Mercurialin genannte Base ist als Methylamin erkannt worden (E. Schmidt u. Faas, 1878). Neuerdings wird wieder angegeben (s. Ch. Arragon u. M. Bornand, Mitteil. a. d. Geb. der Lebensm.-Unters. u. Hyg. 25. 306 [1924]), daß ein neben dem Methylamin auftretendes giftiges Alkaloid Mercurialin der Träger der Giftwirkung sei, der Pferde, Schafe und Ziegen mitunter zum Opfer fallen, wenn sie ein *Mercurialis* enthaltendes Futter im Stalle erhalten.

2) N. Wakeman, Journ. Amer. Pharm. Assoc. 14. 29 (1925).

3) Nach F. B. Power u. V. R. Chesnut, Science 60. 405 (1924) beruht die alkalische Reaktion des von Baumwollpflanzen gesammelten Taus zum Teil oder ganz auf der Gegenwart von Ammoniak und Trimethylamin. Diese werden von der Pflanze ausgeschieden. Das Trimethylamin übt auf den Baumwollwurm eine besondere Anziehung aus. Der Gewebesaft der Blätter hat wie der anderer Pflanzen selbst saure Reaktion (J. A. Harris, W. F. Hoffmann und A. H. Johnson, Science 61. 65, [1915]). C. M. Smith, Journ. Franklin Inst. 197. 699 (1924) führte die alkalische Reaktion auf Bicarbonate zurück, die die Arsensäure in Lösung bringen würden, die man zur Bekämpfung des Baumwollkapselkäfers (*Anthonomus grandis*) anwendet.

Getreidebrand, Fliegenpilz), in der Flechte *Sticta fuliginosa*. Im Fischrogen, Lebertran, Heringslake. Es findet sich spurenweise im Blut (0,001—0,0018 %), in der Cerebrospinalflüssigkeit. Im normalen Harn ist es wahrscheinlich nicht enthalten (Takeda, Kinoshita, Erdmann), dagegen im Harn Nervenkranker und im gefaulten oder bei der chemischen Aufarbeitung zersetzten Harn. Trimethylamin entsteht sehr häufig bei der Fäulnis vieler, besonders eiweiß- und lecithinreicher Materialien, so aus Fleisch, Mehl, Hefe, Fibrin, Gelatine, Käse. Als Muttersubstanz wurde früher das Cholin, bzw. Lecithin fast ausschließlich in Betracht gezogen. Tatsächlich konnten D. Ackermann und Schütze¹ in Kulturen von *Bact. prodigiosum* auf Zusatz von Cholin oder Lecithin Trimethylaminbildung nachweisen, nicht aber auf Zusatz von Glykokollbetain. Indessen ist Trimethylaminbildung aus Betain durch andere Mikroben wiederholt festgestellt, auch von D. Ackermann, ferner von A. Koch und A. Oelsner² im Melasseschlempedünger „Guanol“, von Effront³ bei der alkoholischen Gärung. Auch dort wo Trimethylamin nicht als solches nachgewiesen wird, ist es nicht unwahrscheinlich, daß es intermediär bei der Abspaltung von aliphatisch gebundenem Betainstickstoff entsteht. F. Ehrlich und F. Lange⁴ konnten nämlich zeigen, daß Trimethylamin durch Hefen und Schimmelpilze verwertet wird, indem zunächst Ammoniak entsteht, welches aber selbst in Gegenwart von Zucker oder Alkohol zur Eiweißsynthese verbraucht wird. Diese Beobachtung, die zunächst nur für den Abbau des Glykokollbetains gilt, ist auch deshalb von Interesse, weil in höheren Pflanzen offenbar ähnliche Prozesse sich abspielen. E. O. v. Lippmann⁵ beobachtete, daß eine Substanz, die im Saft bleicher Rübenschößlinge vorkommt, beim Kochen mit Alkali Trimethylamin und Indol lieferte. Es handelte sich hier offenbar um das Betain des Tryptophans, das später als solches in einer tropischen Pflanze aufgefunden wurde (siehe Hypaphorin). Andere Betaine sind noch viel unbeständiger und spalten schon Trimethylamin beim Methylierungsversuch der ihnen entsprechenden Aminosäure ab. So erhielten Körner und Menozzi⁶ aus Asparaginsäure mit Jodmethyl und Alkali an Stelle des erwarteten Betains, Trimethylamin und Fumarsäure; aus Tyrosin wurde eine Verbindung erhalten, die mit Alkali erwärmt neben Trimethylamin den Methyläther der p-Cumarsäure lieferte. Dies läßt schließen, daß

1) D. Ackermann u. H. Schütze, Zentralbl. f. Physiol. **24**, 210 (1910) — Arch. f. Hygiene **73**, 145 (1911).

2) A. Koch u. A. Oelsner, Biochem. Zeitschr. **94**, 139 (1919).

3) J. Effront, Compt. rend. de l'acad. **148**, 238 (1909).

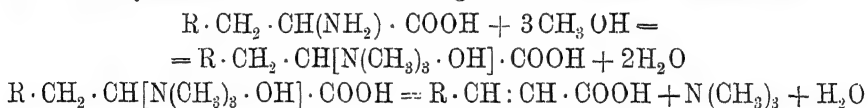
4) F. Ehrlich u. F. Lange, Ber. d. d. chem. Ges. **46**, 2746 (1913) — Zeitschr. d. Ver. d. d. Zuckerind. **64**, 158 (1914).

5) E. O. v. Lippmann, Ber. d. d. chem. Ges. **49**, 106 (1916).

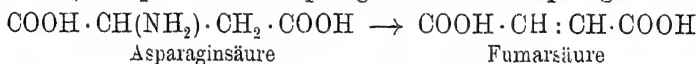
6) W. Körner u. Menozzi, Gazz. chim. ital. **11**, 550, 2458 (1881) — s. a. J. Novak, Ber. d. d. chem. Ges. **45**, 834 (1912).

die Betainbildung aus Aminosäuren, die ja jetzt in zahlreichen Fällen im Tier- und Pflanzenreich nachgewiesen ist, ein noch allgemeinerer Vorgang sein dürfte, als aus diesen Beobachtungen zu folgern wäre; daß sich aber in vielen Fällen dieser Prozeß nicht verfolgen läßt, da das Betain zu leicht zerfällt und auch das Trimethylamin im Stoffwechsel verwertet wird. Dann würden die oben genannten Fundorte des Trimethylamins nur solche Ausnahmefälle darstellen, wo dies nicht stattfindet. Denn es ist sonst allgemein zu beobachten, daß die Pflanzen mit ihren Stickstoffreserven haushälterisch umgehen. Das Trimethylamin und Indol, die nach obigem vielleicht der gleichen Quelle entstammen (Tryptophan, Hypaphorin) sind auch tatsächlich die einzigen Beispiele (neben Methylamin), daß Pflanzen stickstoffhaltige Verbindungen exhalierten würden. (Die flüchtigen Basen sind sonst viel schwerer flüchtig, bzw. an Säuren gebunden.)

Man gewinnt also die Anschauung, daß der Prozeß der „erschöpfenden Methylierung“, der ja seit seiner Einführung durch A. W. Hofmann (1851) in ungezählten Fällen zum Abbau stickstoffhaltiger Substanzen und zur Konstitutionsaufklärung natürlicher Alkaloide benutzt wurde, auch in der Natur stattfindet. Eine wesentliche Stütze findet diese Annahme in der Tatsache, daß die den zerlegten Betainen entsprechenden ungesättigten Säuren nun tatsächlich in Pflanzen vorkommen. Es sind Derivate von Acrylsäuren, $R-CH=CH-COOH$, da die Muttersubstanzen, die Aminosäuren der Eiweißstoffe, sich von substituierten Propionsäuren, $R-CH_2-CH(NH_2)-COOH$, ableiten. Die Abspaltung des Trimethylamins ist somit nach folgendem Schema vorzustellen:

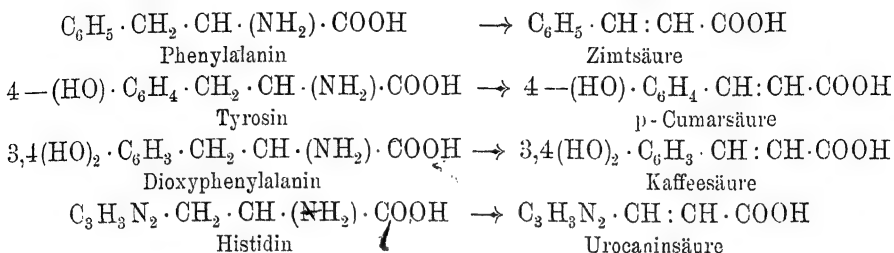


Der Fumarsäure, die nicht nur bei höheren Pflanzen und besonders bei Flechten recht verbreitet ist, sondern auch im Stoffwechsel von Pilzen auftritt, entspricht das Asparagin und die Asparaginsäure:



Dem Phenylalanin der Proteine entspricht die sehr oft nachgewiesene Zimtsäure, dem Tyrosin, die schon mehrfach gefundene p-Cumarsäure, dem Dioxyphenylalanin die verbreitete Kaffeesäure, dem Valin die β -Dimethylacrylsäure oder Seneciosäure, die Asahina (1913) im Rhizom von Senecio Kämpferi fand. Von diesen Säuren finden sich manche auch in alkaloidführenden Pflanzen, die Zimtsäure nimmt sogar am Aufbau von Alkaloiden teil (Cocaine). Die Urocaninsäure, von ihrem Auftreten im Hundeharn so genannt, ist als β -Imidazolacrylsäure erkannt worden und entspricht also in ganz analoger Weise dem Betain des Histidins. Das Thiohistidinbetain des Mutterkorns (Ergothionin) ist von G. Barger

und Ewins¹ durch Kochen mit Lauge unter Abspaltung von Trimethylamin und Entschweflung zur Imidazolacrylsäure abgebaut worden.



Das Trimethylamin riecht fischartig, d. h. Fische (und besonders die Heringslake) riechen oft nach flüchtigen Aminen. Es siedet schon bei + 3°. In Wasser ist es sehr leicht löslich. Man kann noch ganz geringe Spuren (0,002 mg) mit dem Geruchssinn wahrnehmen. Dieser Nachweis ist aber sehr unsicher, da die flüchtigen Amine ähnlich riechen und zudem gerade das Trimethylamin in hervorragender Weise den sogenannten Geruchsumschlag zeigt.² Es ist eine schwächere Base als Methyl- und Dimethylamin.

Goldsalz, monokline, in Wasser und Alkohol wenig lösliche Kristalle. Platinsalz, reguläre Kristalle, F. 190° in abs. Alkohol leichter löslich als die Platinate der vorhergehenden Basen. Pikrat, F. 216°, ziemlich schwer löslich in Wasser (1 : 77), Pikrolonat, sehr schwer löslich (1 : 1100), F. 250 — 252°.

Trimethylamin ist wenig giftig. Die letale Dose für den Frosch beträgt 0,15 — 0,2 g. Bei Hunden erzeugt intravenöse Injektion von 2 g nur geringe Temperatursenkung. Die methylierten Ammoniake haben keine ausgesprochenen pharmakodynamischen Eigenschaften. Methylamin soll eine geringe Blutdrucksenkung erzeugen, Dimethylamin eine geringe, Trimethylamin eine stärkere und anhaltendere Steigerung der Atemtätigkeit hervorrufen. Trimethylamin ist früher längere Zeit auch als Arzneimittel benutzt worden.

Trimethylaminoxid, $(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{N} = \text{O}$, wurde von Suwa³ aus dem Muskelextrakt des Dornhaies, von Henze⁴ aus jenem von Cephalopoden gewonnen. In beiden Fällen war es von Betain begleitet. Bei der Fäulnis oder durch Einwirkung von Zinkstaub in alkalischer Lösung geht es in Trimethylamin über. Starke Base. Hydrat mit 2 Mol. H_2O , F. 96°.

Tetramethylammoniumhydroxyd, $\text{N} \cdot (\text{CH}_3)_4 \cdot \text{OH}$, Tetramin⁵,

1) G. Barger u. A. J. Ewins, Journ. Chem. Soc. **99**. 2336 (1911).

2) Bei wiederholtem Riechen verliert der Geruchssinn sehr rasch die ursprüngliche Geruchsempfindung. Nach M. Kaufmann und D. Vorländer, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 2735 (1910), geht die Empfindung erst in jene des Methylamin —, dann des Ammoniakgeruches über.

3) A. Suwa, Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger) **128**. 421 (1909) **129**. 231, (1909).

4) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **91**. 230 (1914).

5) D. Ackermann, F. Holtz u. H. Reinwein, Ztschr. f. Biol. **79**. 113 (1923).

wurde in der Lysin-Fraktion der Extrakte von *Aktinia equina* nachgewiesen. Das salzsaure Salz ist äußerst hygroskopisch, leicht löslich in heißem, wenig in kaltem Alkohol. Optisch inaktiv. Gibt typische Curare-Wirkung, in höheren Dosen Tod durch Lähmung. Die Salze (Gold-, Platinsalz, Pikrat) stimmen ganz mit dem längst bekannten, leicht zugänglichen synthetischen Produkt überein. Die freie Base bildet eine zerfließliche kristallinische Masse. Nicht unzersetzt flüchtig; bei der Destillation entsteht Trimethylamin und Methylalkohol.

Höhere Alkylamine

Äthylamin, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$. Ebenso wenig als man die C_2H_5 -Gruppe je mit Sicherheit in ätherischer Bindung in Pflanzenstoffen gefunden hat, ebenso wenig sind äthylierte Aminoverbindungen oder Alkaloide nachzuweisen gewesen. Dagegen könnte Äthylamin selbst leicht durch bakterielle Entcarboxylierung von Alanin entstehen. Dieser Prozeß hat sich aber wie beim Glykokoll so auch hier nicht experimentell erhärten lassen (D. Ackermann). Äthylamin wurde angegeben als Fäulnisprodukt von Weizenmehl und von Hefe. Diese Angaben sind aber schon fast 70 Jahre alt und wohl nicht sehr zuverlässig. Ebenfalls seither nicht bestätigt sind die etwas jüngeren Angaben des Vorkommens von Di- und Triäthylamin in faulem (L. Brieger 1886) und durch den Wurstgiftbacillus verdorbenem Fleisch (Ehrenberg 1887). Äthylamin ist eine mit Wasser mischbare, stark ammoniakalisch riechende Flüssigkeit. $\text{Kp.} + 19^\circ$. Dasselbe was für die Äthylgruppe gesagt wurde, gilt auch für die Propylgruppe und die höheren Alkyle; sie können niemals als primäre Alkylierungsformen betrachtet werden. Wir sehen überall, in allen Reichen der belebten Natur nur methylierte Verbindungen neben unalkylierten oder partiell methylierten verwandten Substanzen auftreten. Je höher im Einzelfalle das Alkyl, je eigenartiger insbesondere sein Bau (verzweigte Ketten, Ringe), desto klarer wird der Ursprung seiner sekundären Bildung. Kann man z. B. noch beim Propylamin recht verschiedene Ableitungen mutmaßen, so wird man beim Imidazoläthylamin, dem Indoläthylamin, ja auch beim Phenyl- und p-Oxyphenyläthylamin kaum zweifeln können, daß deren Ursprung von den analogen Aminosäuren der Proteine, Histidin und Tryptophan, Phenylalanin und Tyrosin sich ableitet. Mit der Häufung dieser Analogien, die die systematische Forschung in den beiden letzten Jahrzehnten brachte und mit dem experimentellen biochemischen Beweise dieses natürlichen Zusammenhangs, der in einer Reihe von Fällen erbracht werden konnte, gewann die Wahrscheinlichkeit, daß auch weniger charakteristisch konstituierte Amine in der analogen Weise entstehen. Wir werden daher die höhermolekularen Amine im Zusammenhang mit jenen Aminosäuren besprechen, deren Entcarboxylierungsprodukte sie darstellen.

Das Propylamin möge, als beide Alkylgruppen verbindend und scheidend, hier noch in dieser Eigenschaft mit einigen Betrachtungen bedacht sein. Wir sagen beide Alkylgruppen, weil auch dem Äthylamin, gleich dem methylierten Amin eine ganz besondere Rolle zufällt, wenngleich es nicht als solches, wohl aber in den hydroxylierten Aminen der Lecithine eine biochemisch wichtige und einzigartige Bedeutung hat. Dieser Sonderstellung der beiden ersten Glieder wird eine später zu erwähnende Theorie gerecht.

Das Propylamin wurde früher, auf Grund der Analyse, in den oben genannten ersten Fundorten des Trimethylamins (1850, 1851) angenommen. Damals war die dominierende Rolle der Methylverbindungen noch unbekannt, denn erst wenige Jahre zuvor (Cahours 1843) war zum ersten Male am Methylester der Salicylsäure, der als fast einziger Bestandteil des Öls von *Gaultheria procumbens* (Gaultheriaöl) leicht zugänglich ist, das Auftreten des Methylalkohols in zusammengesetzten Naturstoffen ermittelt worden. Die Identifizierung natürlicher Amine war aber vor der Auffindung von Methoden zu ihrem künstlichen Aufbau kaum möglich.

Von den späteren Angaben über das natürliche Vorkommen von Propylamin ist es heute schwer, zu entscheiden, wieweit sie auf Richtigkeit beruhen. Die Angaben für Mutterkorn, Weißdornblüten (*Crataegus*), Birnblüten sind offenbar auf Verwechslungen mit Trimethylamin zurückzuführen. Aber schon für das Mutterkorn mit seinen zahlreichen proteinogenen Aminen, mehr noch für das von L. Brieger in Kulturen von Fäcesbakterien angegebene *n*-Propylamin, gilt, daß es sich hier auch um ein durch Entcarboxylierung gebildetes Propylamin handeln könnte bzw. dürfte. Als einfachste Muttersubstanz käme hierfür die *n*- α -Aminobuttersäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$, in Betracht. Das natürliche Auftreten dieser Verbindung ist lange umstritten gewesen. Zuerst hatte sie Schützenberger (1875) angegeben, dann glaubte Drechsel in der Jodgorgosäure eine jodierte Aminobuttersäure zu sehen. Die Jodgorgosäure, ein Hydrolysenprodukt von Korallen (*Gorgonia*) und des Badeschwamms, ist aber später als 3,5-Dijodtyrosin erkannt worden. Auch E. Fischer, der (1901) die Aminobuttersäure unter den nach seiner Estermethode gewonnenen Aminosäuren aus Leim und Seidenfibroin vermutete, konnte für ihr natürliches Vorkommen keinen Beweis erbringen. Die Angabe Abderhaldens¹, bei der enzymatischen Hydrolyse von Lupinensamen auf die Aminobuttersäure gestoßen zu sein, hatte auch wenig Beachtung gefunden. Nun haben aber Foreman² sowohl wie Abderhalden und Weil³ diese Aminosäure im Casein-Hydrolysat nachgewiesen.

1) E. Abderhalden, Lehrbuch d. physiol. Chem. 3. Aufl. S. 316.

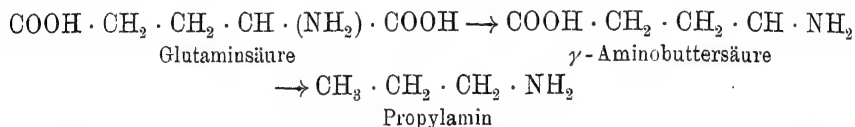
2) F. W. Foreman, Biochem. Zeitschr. 56. 1 (1913).

3) E. Abderhalden u. A. Weil, Zeitschr. f. physiol. Chem. 84. 39 (1913).

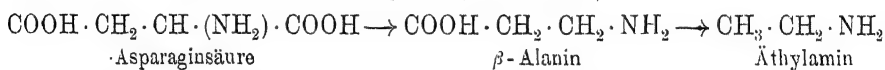
Trotzdem ist die Abstammung eines normalen Propylamins von dieser offenbar spärlich auftretenden Verbindung weniger wahrscheinlich, als von der γ -Aminobuttersäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, die zwar kein direktes Hydrolysenprodukt der Eiweißstoffe darstellt, die aber aus der in den Proteinen oft sehr stark vorherrschenden Glutaminsäure durch bakteriellen Abbau entstehen kann und in mehreren Derivaten (γ -Butyrobetain, Carnitin) eine interessante Rolle im tierischen Stoffwechsel spielt.

Solche Aminosäuren mit endständigen Aminogruppen sind vielfach, besonders in Fäulnisprodukten, nachgewiesen. Sie sind, wie experimentell festgestellt wurde, Produkte der Entcarboxylierung von Dicarbonsäuren (Asparagin-, Glutaminsäure) oder der Ringsprengung (Prolin).

Für das Propylamin käme also als wahrscheinlichste Bildungsform der Prozeß in Betracht:



Wir sagten schon, daß sich die natürliche Abstammung des Äthylamins aus Alanin nicht experimentell zeigen lasse. Dies ist vielleicht so erklärlich, daß auch für dieses Amin die scheinbar ferner liegende Annahme des Abbaus aus dem ebenfalls in den Proteinen reichlich auftretenden Asparagin bzw. der Asparaginsäure in Wirklichkeit näher liegt. Denn auch das aus der Asparaginsäure stammende β -Alanin, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, ist ein interessantes Stoffwechselprodukt und ein Bestandteil der Fleischflüssigkeit (s. Carnosin):



Propylamin bildet eine bei 49° siedende Flüssigkeit.

Die Basen der Lecithine. Alkoholamine

Unter denjenigen Zellbestandteilen, die wir als plasmatische bezeichnen, weil sie sich wesentlich am Aufbau des Protoplasmas beteiligen, sind die Proteine ausschließlich aus Stickstoffverbindungen aufgebaut. Die Proteide bestehen aus Proteinkernen mit prosthetischen Gruppen, die selbst wieder stickstoffhaltige Verbindungen (Nucleinbasen) enthalten können. Die Lipide endlich enthalten in ihren lecithinartigen bzw. cerebrosidischen Vertretern je eine stickstoffhaltige Komponente. Hier interessiert uns zunächst die Komponente der Lecithine. Es handelt sich um wahre Basen, ausgesprochen alkalisch reagierende einfache Verbindungen, die sich vom Äthylalkohol oder eigentlich vom Glycol ableiten, den Aminoäthylalkohol oder Colamin und seine quaternäre Methyl-

ammoniumbase, das Cholin.¹ Bei den Aminosäuren der Proteine überwiegt nur in den stickstoffreicheren Gliedern die basische Natur. Die Nucleinbasen und deren verwandte Harnstoffderivate sind als solche auch nur in einzelnen Gliedern von ausgeprägt basischer Art. Noch weniger Basencharakter trägt das Glukosamin des Chitins und der Mucine.

Die bis vor kurzem allein bekannte Spaltbase der Lecithine dagegen, das Cholin, hat seiner allgemeinen Verbreitung und seines Alkaloidcharakters wegen, in mannigfacher Hinsicht dort, wo basischen Stoffen nachgegangen wurde, das Interesse festgehalten. Cholin hat seine Rolle gespielt in der Lehre von den Pflanzenalkaloiden, Gewürzstoffen (Senf), Lecithinen, Cerebrosiden, Protagon, in der gerichtlichen Toxikologie, in der Lehre vom Stoffwechsel Gesunder und Kranker (Tabes), in der Lehre von den Ptomainen, Hormonen und Vitaminen. Seine Geschichte ist durch mehrere Umstände verwickelt geworden. Einmal durch die vielen Neubenennungen von Basen, die nicht rechtzeitig als mit Cholin identisch gefunden wurden, durch die Konfusion mit dem Neurin, die vermeintliche Beziehung zum Muscarin des Fliegenschwamms, vor allem aber durch die Unkenntnis seiner allgemeinen Verbreitung auch im Tierkörper. Es ist mehr als wahrscheinlich, daß dieser Umstand früher sogar die Opferung unschuldiger Menschenleben zur Folge hatte, insofern der Nachweis von sogenannten Alkaloidreaktionen in Leichenteilen, die auf das Vorhandensein des Cholins zurückzuführen waren, falsch gedeutet wurde. Erst das Aufkommen der Ptomainlehre in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts brachte hier Klärung und heute kennt man zum guten Teil nicht nur die alkaloidähnlichen Stoffe, die bei der Hydrolyse und Fäulnis aus den normalen Aufbaustoffen der Gewebe entstehen können, sondern auch die Wege dieses Abbaus.

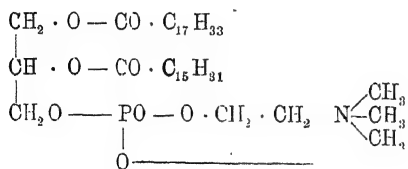
Die Unklarheit über die weiteren stickstoffhaltigen Begleiter des Cholins in den Lecithinen ist heute insofern geklärt, als der Verfasser zeigen konnte, daß alle früheren Angaben über Basen, die man als Lecithinkomponenten angegeben hatte, auf irrtümlichen Voraussetzungen beruhen und einzig die Muttersubstanz des Cholins, das Colamin, dieses in gewissen Lecithinen vertritt (Colaminlecithine, Kephalin).

Geschichte der Lecithinbasen. Im Jahre 1719 entdeckte J. T. Hensing den Phosphorgehalt des Gehirns; 1811 fand Vauquelin bei der Untersuchung des Gehirns nach ungleichen Bestandteilen, daß der Phosphor an ein Fett gebunden sei. Gobley gewann (1845) aus

1) Das Amin der Cerebroside, das Sphingosin, $C_{17}H_{35}NO_2$, $[C_{17}H_{31} \cdot (OH)_2 \cdot NH_2]$, ist selbst, sowie in seinen Salzen in Wasser unlöslich. Es überwiegt so die lipoiden Natur, daß uns diese Verbindung, die übrigens im Pflanzenreich noch nicht nachgewiesen, hier nicht weiter beschäftigen kann. Sie ist ungesättigt und gibt bei der Oxydation normale Tridecylsäure, $C_{13}H_{26}O_2$ (A. Lapworth, Journ. Chem. Soc. **103**. 1029 [1913]. — P. A. Levene u. C. J. West, Journ. Biol. Chem. **18**. 481 [1914]).

dem Eidotter (lecithos) eine visköse, lipoidie Materie, die er Lecithin nannte, und von welcher er erkannte, daß sie bei der Hydrolyse Glycerinphosphorsäure liefere. Im Jahre 1851 fanden v. Babo und Hirschbrunn, daß das Sinapin des Senfs die Verbindung der Sinapinsäure mit einer Base sei, die Sin-kalin genannt wurde. Diese Base wurde später als identisch mit Cholin befunden. Sie behielt aber nicht den ursprünglichen Namen. Die Bezeichnung Cholin stammt von Strecker, der sie 1862 aus der mit Baryt behandelten Galle (chole), also aus zersetztem Lecithin gewann. Die gleiche Base erhielt 1865 O. Liebreich bei der Hydrolyse seines Protagons. Er nannte sie Neurin. Dieser Name wurde nun durch Jahrzehnte von vielen Forschern für die aus Lecithin oder Nervengewebe stammende Base beibehalten; gleichzeitig bürgerte sich aber der gleiche Name für die durch Wasserverlust (Fäulnis) aus dem Cholin entstehende giftigere Vinylbase (die manche Cholin nannten) ein.

Die Untersuchungen von Hoppe-Seyler und Diakonow (1868) klärten dann im wesentlichen die Chemie des Lecithins auf. Diakonow erkannte, daß die Base, für die man auf Briegers Vorschlag später den Namen Cholin beibehielt, ein Bestandteil des Lecithins sei. Er dachte aber an eine salzartige Bindung des Cholins an die Glycerinphosphorsäure, während Strecker (1868) im Lecithin einen Glycerinphosphorsäure-Ester erkannte. Diese letztere Auffassung ist die seither anerkannte. Erst R. Willstätter und Stoll¹ haben eine beiden Formulierungen gerecht werdende Konstitution angenommen, indem sie neben der Veresterung des alkoholischen Cholinhydroxyls noch eine betainartige Bindung seines Ammoniumhydroxyls mit der restlichen freien Hydroxylgruppe der Phosphorsäure annehmen.



Die nebenstehende Formel gibt das Konstitutionsbild des Oleopalmitocholinlecithins, d. h. eines Lecithins, in welchem die freien Alkoholgruppen des Glycerins der Glycerinphosphorsäure mit Öl- und Palmitinsäure verestert erscheinen.

Der Grund, weshalb Willstätter und Stoll die Lecithinformel modifizierten, ist der folgende: Beim Assimilationsvorgang ist keine dem Lecithin zukommende Funktion nachweisbar. Es vermag auch nicht, wie man angenommen hatte, etwa die Kohlensäure in der Blattsubstanz festzuhalten. Daher dürfte das Lecithin keinerlei basische Gruppen enthalten bzw. die Ammoniumgruppe des Cholins blockiert sein. Erst stärkere Säuren, als es die Kohlensäure ist, vermögen diese innere Salzbindung zu trennen. Dem Lecithin war früher noch eine aktivere Rolle beim

1) R. Willstätter u. A. Stoll, Untersuch. über die Assimil. der Kohlensäure. 1918.

Assimilationsprozeß zugebracht. Hoppe-Seyler hatte 1879 durch Extraktion von Blättern mit heißem Alkohol sein Chlorophyllan dargestellt, eine Substanz, die nach unsern heutigen Kenntnissen nur veränderte Chlorophyllsubstanz sein konnte. Dieses Chlorophyllan enthielt Phosphor in Form von Glycerinphosphorsäure und Cholin. Hoppe-Seyler äußerte daher die Ansicht, daß das Chlorophyll selbst eine Art Lecithin sein könnte, in welchem an Stelle einer Fettsäure, die Chlorophyllsäure, nämlich das gefärbte, saure Spaltungsprodukt des Chlorophyllans, eingetreten sei. Hoppe-Seyler war der Meinung, durch Fällen eines Präparates mit Alkohol dieses genügend von den phosphorhaltigen Fetten gereinigt zu haben. Nach Beobachtungen des Verf. können aber pflanzliche Lecithine mitunter durch Alkohol, z. B. aus ätherischer Lösung, gefällt werden. Diese Chlorolecithin-Hypothese blieb bis zu den Arbeiten Willstätters die verbreitetste Anschauung über die Natur des Chlorophylls und wurde später noch von einzelnen Forschern (J. Stoklasa) verteidigt.

Für uns interessiert die Frage hauptsächlich in dem Zusammenhang, ob tatsächlich neben dem Cholin am Aufbau der Lecithine sich andere, eventuell alkaloidartige Verbindungen beteiligen. Wäre der farbige Grundstock des Chlorophylls, der Phytochrominkern, tatsächlich mit der Chemie der Lecithine verknüpft, müßten wir hier schon auf die Pyrrolverbindungen aufmerksam machen, die beim oxydativen und reduktiven Abbau dieses Kern erhalten wurden. So aber werden wir sie erst dort erwähnen, wo sie ihrer chemisch-konstitutiven Stellung nach hingehören.

Die Chlorolecithin-Hypothese hatte kurz vor Erscheinen der Willstätterschen Arbeiten noch einmal das Interesse erregt, als in Phosphatidpräparaten aus Gramineensamen reduzierende Zucker gefunden wurden und E. Winterstein und O. Hiestand¹ diesen ihren Befund mit der Bemerkung verbanden, daß damit ein Hinweis auf die Rolle der Phosphatide bei der Assimilation der Kohlensäure gegeben sein könnte. Unter Phosphatiden verstand man seit Thudichum, der diese Bezeichnung einführte, alle vom eigentlichen Lecithin abweichend zusammengesetzten phosphorhaltigen Fette. Es wurden später nämlich immer mehr Beobachtungen bekannt, die den Lecithinbegriff, wie er durch die obige Definition und Formel gegeben erscheint, immer unsicherer machten. Man fand, daß man sowohl das Eigelblecithin wie jenes aus tierischen Organen in verschiedene Fraktionen zerlegen könne, die sich durch die Löslichkeitsverhältnisse, mitunter aber auch in der Zusammensetzung unterschieden. Es ist bisher aber niemals gelungen, ein solches irreguläres Phosphatid näher zu charakterisieren. Dies wäre in erster

1) E. Winterstein u. O. Hiestand, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47. 496 (1906).
Winterstein-Trier, Alkaloide, 2. Aufl.

Linie durch die Kennzeichnung der basischen Komponenten erwünscht gewesen, da die übrigen Bestandteile der Lecithine die Fettsäuren, das Glycerin und die Phosphorsäure ja nichts für die Lecithine allein Charakteristisches darstellen. Man fand aber stets nur entweder Cholin oder aber verunreinigtes Cholin, das man nicht als solches erkannte, oder aber war im Irrtum über die Natur der Komponenten befangen.

Besonders die Phosphatide, die man aus pflanzlichem Material untersuchte, erschienen soweit vom Lecithintypus sich zu entfernen, daß bereits Stimmen laut wurden, die das Vorkommen von Lecithin im Pflanzenreich überhaupt bezweifelten.¹ Die Untersuchungen des Verfassers zeigten nun², daß einerseits an dem Auftreten solcher Verbindungen vom klassischen Lecithintypus auch in den Pflanzen festgehalten werden kann, wie ja auch die Gewinnung mancher Präparate, besonders aus Leguminosensamen, durch E. Schulze früher gezeigt hatten. Daß aber andererseits die reifen Samen im allgemeinen kein günstiges Untersuchungsmaterial darstellen und die Kompliziertheit der Präparate auf einer Reihe von Ursachen beruht, die aber nicht mit dem Vorkommen besonderer basischer Komponenten verknüpft ist. Denn der einzige neu aufgefundene Lecithinbestandteil, das Colamin, zeigt nur an, daß neben dem Cholinlecithin auch das einfachere Colaminlecithin auftritt. Die scheinbare Kompliziertheit der sogenannten Phosphatide wurde, soweit es sich um Präparate aus Pflanzen handelt, erklärt durch: Die wechselnden physikalischen Eigenschaften der Präparate während der Isolierungsvorgänge, hervorgerufen durch die Empfindlichkeit der ungesättigten Säuren und die auch durch den Reinheitsgrad bewirkte Änderung in den Löslichkeitsverhältnissen. Die Tatsache, daß die Präparate mit Produkten ihres natürlichen oder durch die Behandlung bewirkten Abbaus verunreinigt sind, die, solange sie noch lipoiden Charakter tragen, ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie die Lecithine selbst zeigen. Auch war mit der Verunreinigung durch Cerebroside und deren lipoidlösliche Abbauprodukte zu rechnen, womit auch der Befund des Vorkommens von Galaktose in diesen Präparaten zusammenhängen dürfte.

Unter den Lecithinpräparaten, die aus tierischen Organen gewonnen wurden, fiel das in Alkohol unlösliche Kephalin auf. Seine chemische Untersuchung ergab aber in den Händen verschiedener Forscher ungleiche Resultate, insbesondere war man über die Art der Base im Unklaren, da meist Cholin in mehr oder weniger guter Ausbeute erhalten worden war.³ Dies ist ja auch ohne weiteres verständlich, da nicht die

1) J. Bang, *Chemie und Biochemie der Lipide*. 1911. S. 79.

2) G. Trier, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **86**, 1, 141, 153, 407 (1913). — Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine. 1912.

3) Thudichum, *Die chem. Konstitution des Gehirns*. 1901. — II. Cousin, *Journ. pharm. chim.* (6) **25**, 177 (1907).

Base, sondern die Natur der Fettsäuren für die Löslichkeitsverhältnisse ausschlaggebend sein dürften. Die Fettsäure des Kephalsins ist die Stearinsäure (J. Parnas 1913, Levene und West 1914).

Der Verfasser fand nun zuerst bei der Hydrolyse von Lecithin aus Bohnensamen neben Cholin auch Colamin, dann bei jener von Erbsensamen, Hafersamen und auch im Eilecithin. Er konnte, da er diese Base in allen damals untersuchten Lecithinpräparaten fand, der Meinung Ausdruck geben, diese Base sei ein allgemein verbreiteter Bestandteil der Lecithine und somit aller lebenden Zellen. Es zeigt sich, daß gerade die in Alkohol schwer oder nicht löslichen Lecithine, die man nun auf das Vorkommen des Colamins nach der Methode des Verf. untersuchte, Colamin enthielten. Seither ist der Name Kephalin auf die Colaminlecithine übertragen worden.

Die Untersuchungen an Pflanzenphosphatiden sind seither kaum gefördert worden. Für die Phosphatide tierischer Organe haben sich die Anschauungen des Verf. von anderer Seite bestätigen lassen. Das Vorkommen von Cholin- neben Colaminlecithinen ist die Regel. Die Analysen der Kephaline harmonisieren aber nach Levene und Komatsu¹ deshalb nicht genügend mit den aus den Spaltungsprodukten berechneten Formeln, weil das Kephalin neben den intakten Molekülen alle Abbauprodukte mit einschließen kann, also Monostearylglycerinphosphorsäurecolaminester, Monostearylglycerinphosphorsäure, Glycerinphosphorsäure.

Der Stickstoffgehalt der Phosphatidpräparate schien mitunter durch die Menge der nachgewiesenen Aethanolbasen nicht erschöpft. Ob sich nun wirklich noch andere Stickstoffverbindungen hier vorfinden oder ob solche nur vorgetäuscht werden, ist nicht ganz sicher. Nach R. Koganei² dürfte auch der mitunter nachgewiesene Stickstoffgehalt der Fettsäuren nur auf schwer entfernbare Reste von Colamin zurückzuführen sein.

Die irrtümlichen Angaben über spezifische Basen aus Phosphatiden hat der Verf.³ zusammengestellt und kritisch beleuchtet. Seither sind keine derartigen Angaben gemacht worden. Nach S. Fränkel und F. Kafka⁴ kommt im Gehirn ein Diaminophosphatid vor, an dessen Aufbau Glukosamin beteiligt ist, s. S. 55.

Hydrolyse des Lecithins. Isolierung von Cholin und Colamin. Die Hydrolyse kann in saurer oder alkalischer Lösung erfolgen. Zu ersterer benutzt man mit Vorteil Schwefelsäure, zu letzterer Baryt.

1) P. A. Levene u. Komatsu, Journ. Biol. Chem. **39**. 83, 91 (1919). — Über die Synthese des Kephalsins (Distearylcolaminglycerinphosphorsäure) siehe A. Grün und R. Limpächer, Chem. Umschau a. d. Geb. d. Fette **31**. 228 (1924).

2) R. Koganei, Journ. Biochem. **3**. 15 (1923). — S. a. H. Maclean, Biochem. Journ. **8**. 453 (1914). — **9**. 351 (1915).

3) G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. S. 95—101. (1912).

4) S. Fränkel u. F. Kafka, Biochem. Zeitschr. **101**. 159 (1920).

Zur Gewinnung der Basen aus Eilecithin verfuhr der Verfasser in folgender Weise:¹

100 g Lecithin wurden mit 1 l 2 $\frac{1}{2}$ proz. Schwefelsäure in einem geräumigen Kolben zusammengebracht und längere Zeit unter häufigem Umschütteln auf dem Wasserbade erwärmt, hierauf 6 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht.

Nach dem Abkühlen wurde die Flüssigkeit von den ausgeschiedenen Fettsäuren abfiltriert, letztere wiederholt mit heißem Wasser ausgewaschen, die abgekühlten und filtrierten Waschwässer mit der Hauptmenge des Filtrats vereinigt und auf dem Wasserbad eingeeengt. Hierauf wurde mit ganz reinem Baryt bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt, noch einige Zeit auf dem Wasserbade belassen, dann von ausgefallenen Baryumsalzen abfiltriert und ausgewaschen.

Das Filtrat wurde nun neuerdings eingeeengt, die ausgefallenen Baryumsalze abgesaugt und ausgewaschen, die so erhaltene mäßig konzentrierte Flüssigkeit mit Bleiessig so lange versetzt, bis kein Niederschlag mehr auftrat.

Die Bleifällung wurde abfiltriert und ausgewaschen, Filtrat und Waschwässer durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entbleit und die nun erhaltene Lösung zur Trockne eingedunstet. Sodann wurde wiederholt mit Alkohol und starker Salzsäure eingedunstet, bis alle Essigsäure entfernt war. Die zurückgebliebene Masse wurde von überschüssiger Salzsäure befreit, die trockenen Salze mit absolutem Alkohol extrahiert, vom Baryumchlorid abfiltriert, wieder eingedunstet, die Behandlung mit Alkohol wiederholt und die filtrierte alkoholische Lösung mit warmer alkoholischer Sublimatlösung ganz ausgefällt, in die warme Lösung noch festes Sublimat eingetragen und in den Fisschrank gestellt.

Das ausgeschiedene Quecksilbersalz des Cholins wurde abgesaugt und mit alkoholischer Sublimatlösung ausgewaschen. Das alkoholische Filtrat wurde dann vom Alkohol befreit, mit Wasser aufgenommen, eingeeengt, vom ausgeschiedenen Sublimat abfiltriert und die wässrige Lösung durch Einleiten von Schwefelwasserstoff vom Quecksilber befreit. Das Filtrat vom Schwefelquecksilber wurde vorsichtig zum Sirup eingedunstet und getrocknet. Dann wurde in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Platinchloridlösung versetzt, wobei ein geringer hellgelber Niederschlag entstand, von welchem abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde vom Alkohol befreit, die wässrige Lösung mit Schwefelwasserstoff behandelt, vom Platinsulfid getrennt und die vorsichtig zum Sirup eingedunstete Lösung im Exsikkator getrocknet. Der Sirup blieb auch nach mehrtägigem Stehen über Schwefelsäure unverändert; nach Zusatz eines Kriställchens von synthetischem salzsaurem Aminoäthylalkohol erstarrte er aber sehr bald kristallinisch.

1) G Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**. 496 (1912).

Die Kristallmasse wurde nun in starker Salzsäure gelöst und sehr konzentrierte Goldchloridlösung zugesetzt. Es entstand keine Trübung.

Nach kurzem Stehen über Schwefelsäure bildete sich aber eine reichliche Kristallisation des schön ausgebildeten Goldsalzes von Colamin. F. 188—190°, Au = 49,17 %.

Das Cholin befindet sich im Quecksilberniederschlag, zum Teil auch in der geringen Fällung mit Platinchlorid. Aus diesen Fällungen kann mittels Schwefelwasserstoff das zerfließliche Cholinchlorid gewonnen werden.

Thierfelder und Schulze¹ trennen Cholin und Colamin unter Ausnützung der (geringen) Löslichkeit der letzteren in Äther. Die wässrigen Lösungen der Basen werden zu diesem Zwecke mit gebranntem Kalk verrieben und die getrocknete Masse mit Äther im Soxhletapparat ausgezogen. Da das in Lösung gehende Colamin mit Ätherdämpfen flüchtig ist, wird dem Äther Pikrolonsäure zugesetzt. Nach 27-stündiger Extraktion ist alles Colamin extrahiert, das sich als Pikrolonat, gelbe Nadeln, F. 225°, ausscheidet.

Die Verteilung der Basen in Lecithin läßt sich bestimmen aus dem Gesamtstickstoff und aus dem nach van Slyke mit salpetriger Säure reagierenden Aminostickstoff (Colaminstickstoff)². Von der Annahme ausgehend, daß die Fällbarkeit des Lecithins durch Metallsalze wie Platin- und Cadmiumchlorid wesentlich eine Funktion der quaternären Base (Cholin) sei, wurde auch eine Trennung des Cholin- vom Colaminlecithin mittels alkoholischer Cadmiumchloridlösung ausgeführt. Im Filtrat der Fällung häuft sich das Colaminlecithin an.³ Wird die Fällung mit Äther behandelt, so geht vorzugsweise die Verbindung des Colaminlecithins in Lösung (Mac Lean, Levene u. Ingvaldsen).

Die von W. Koch und anderen früher zur Basenbestimmung in Lecithinen angewandte Methode der N-Methylbestimmung ist nicht anwendbar.⁴

CH₃ · OH Colamin, Aminoäthylalkohol, C₂H₇NO, Hydrolysen-
CH₃ · NH₂ produkt der Lecithingemische und des Kephals. In pflanz-
lichen Lecithinen⁵, im Lecithin des Eigelbs⁶, im Kephalin

1) H. Thierfelder u. O. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **96**. 296 (1916). — S. a. P. A. Levene u. T. Ingvaldsen, Journ. Biol. Chem. **43**. 355 (1920). — Verwendung von Aceton statt Äther. — E. Fournieu u. A. Gonzalez, Chem. Zentralbl. **1921**. IV. 454.

2) G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 146 (1913). — S. a. H. MacLean, Biochem. Journ. **9**. 351 (1915). — D. H. Brauns u. J. A. MacLaughlin, Journ. Amer. Chem. Soc. **42**. 2238 (1920).

3) G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 148 (1913). — J. Eppler, ebd. **87**, 233 (1913).

4) G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. 1912. S. 99. — W. Koch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**. 137. — **37**. 181 (1902).

5) G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**. 383 (1911). — **86**. 1, 141, 153, 407 (1913). — E. Winterstein u. F. Wünsche, ebd. **95**. 322 (1915).

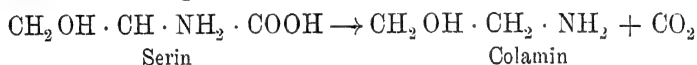
6) G. Trier, ebd. **76**. 496 (1912). — J. Eppler, ebd. **87**. 233 (1913).

des Gehirns¹, der Leber, Niere und anderer Organe². Im hydrierten Lecithin.³ Freies Colamin ist bisher nicht gefunden worden. Es ist aber auch schwer nachweisbar.⁴

Colamin bildet ein farbloses, dickflüssiges, stark basisches Öl, von schwachem Amingeruch. Mit Wasser und Alkohol mischbar, in Äther schwer löslich. Siedet ohne Zersetzung bei 171°. Zieht an der Luft Kohlensäure an.⁵

Synthetisch leicht gewinnbar durch Behandeln von Äthyloxyd mit überschüssiger Ammoniaklösung. Die primäre Base wird durch fraktionierte Destillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert.⁵

Colamin wird im Tierkörper offenbar sehr leicht abgebaut. In der überlebenden Leber verschwindet es nach zweistündigem Durchströmenlassen einer colaminhaltigen Perfusionsflüssigkeit.⁶ Wahrscheinlich findet dabei Oxydation statt (wie bei der Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd⁷). Fäulnis von Serin unter Luftausschluß liefert Colamin, während sonst Ameisensäure und Propionsäure entsteht.⁸



Der Aminoäthylalkohol kann als Muttersubstanz verschiedener sehr wichtiger Arzneimittel bezeichnet werden. So ist das ausgezeichnete Lokalanästhetikum Novocain der p-Aminobenzoessäureester des N-Dimethylcolamins; das Brenzcatechinderivat des Colamins ist das Arterenol der Höchster Farbwerke und dessen N-CH₃-Äther das Adrenalin.

Das Colamin selbst scheint pharmakodynamisch wenig wirksam zu sein. Eine systematische Untersuchung ist nicht veröffentlicht worden.⁹ R. Hunt und de Taveau¹⁰ haben an 200 dem Cholin verwandte Verbindungen auf ihre Wirksamkeit geprüft, doch nicht die Stammsubstanz.

1) A. Baumann, Biochem. Zeitschr. **54**. 30 (1913). — M. H. Renall, ebd. **55**. 296 (1913).

2) R. Wagner, ebd. **64**. 72 (1914). — P. A. Levene u. C. J. West, Journ. Biol. Chem. **24**. 111 (1916).

3) P. A. Levene u. C. J. West, ebd. **33**. 111 (1918).

4) A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **120**. 85 (1922) fand in Pollenkörnern von Pinus neben Cholin eine Base, die entgegen seiner Ansicht nicht Colamin sein konnte, da sie ein schwer lösliches Goldsalz mit 56% Au gab.

5) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 910 (1897).

6) M. Guggenheim u. W. Löffler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **72**. 325 (1916).

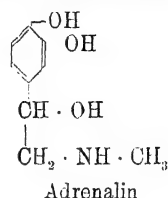
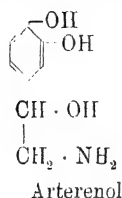
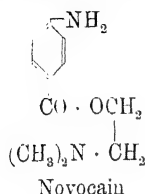
7) K. Suto, Bioch. Zeitschr. **71**. 169 (1915).

8) F. F. Nord, ebd. **95**. 281 (1919).

9) Eine solche war schon von L. Knorr (l. c.) angekündigt worden. Knorr war bei der Spaltung von Morphinderivaten auf methylierte Aminoäthylalkohole gestoßen. α-Methylmorphimetin wird beim Erhitzen mit Salzsäure in Methylmorphol und N-Dimethylcolamin gespalten.

10) R. Hunt u. de Taveau, Hygien. Labor. Washington 1911. Bull. 73.

Der N-Methylaminoäthylalkohol bewirkt nur geringe Blutdruckerhöhung.¹ Cremer und Seuffert² prüften die Wirkung von Colamin an Hunden mit Phlorrhizindiabetes. Dabei wurde bei oraler Gabe deutliche narkotische Wirkung beobachtet; die Beeinflussung der Zuckerausscheidung war unklar.



Cholin, Oxyäthyl-trimethylammonium-hydroxyd, $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_2$, $[\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot (\text{CH}_3)_3 \cdot \text{OH}]$. Identisch mit Amanitin, Bilinearin, Bursin, Fagin, Gossypin, Luridin, Sinkalin, Vesalthamin, Vidin. Es ist in pflanzlichen Extrakten allgemein verbreitet;³ sehr verbreitet auch in tierischen Organen. Es ist das charakteristische basische Spaltungsprodukt der Lecithine (im engeren Sinne) und des Sphingomyelin.⁴ Spaltungsprodukt des Sinalbins (Sinapins) der Senfsamen.⁵

1) H. D. Dakin, *Proc. royal. Soc.* **76**. 498 (1905).

2) M. Cremer u. R. Seuffert, *Beiträge z. Physiol.* **1**. 255 (1916).

3) E. Schulze u. G. Trier, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **81**. 53 (1912).

4) Das von J. L. W. Thudichum im Gehirn nachgewiesene Diaminomono-phosphatid Sphingomyelin enthält nach P. A. Levene, *Journ. Biol. Chem.* **24**. 69 (1916) als Spaltungsprodukte: Lignocerinsäure, Sphingosin, Phosphorsäure- und Cholin. Seine Konstitution ist wahrscheinlich die nebenstehende. Von näher charakterisierten Phosphatiden ist als frei von Aminoäthanolbasen beschrieben worden das Gehirnphosphatid von S. Fränkel und J. Kafka, *Bioch. Zeitschr.* **101**. 159 (1920), dessen Konstituenten je 2 Mol. Lignocerinsäure und Glukosamin, ferner Phosphorsäure sein sollen. E. Klenk (*Chem. Ztg.* **1925**. 563, Sitzungsbericht Tübingen) konnte die Gegenwart eines solchen Dilignoceryldiglukosaminphosphorsäureesters in der betreffenden Fraktion der Gehirnlipoide aber nicht bestätigen. Er fand an seiner Stelle ein Cerebrosid, das sich aufspalten ließ zu Sphingosin, Galaktose und eine neue Fettsäure, Nervonsäure, $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_2$. Dieses Nervon genannte Cerebrosid ließ sich von den phosphorhaltigen Anteilen abtrennen.

Das Glukosamin, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_6$, ist der am besten bekannte Vertreter der natürlichen Aminos Zucker. Es ist das Hauptspaltungsprodukt des Chitins (85,3%) sowie ähnlicher Membranstoffe. Ferner nimmt es am Aufbau der Glukoproteide (Mucine) teil. J. Meisenheimer, *Zeitschr. f. physiolog. Chem.* **104**. 229 (1919) fand kleine Mengen von Glukosamin in autolyseierter Hefe. Es ist eine α -Amino-d-Glukose, die sich in d-Glukose überführen läßt (Irvine u. Hynd, *Journ. Chem. Soc.* **101**. 1128 [1912]). Feine Nadeln; in Wasser sehr leicht mit alkalischer Reaktion löslich. Rechtsdrehend. Wird von Hefe nicht vergoren. Das salzsaure Salz kristallisiert gut und ist beständiger. Glukosamin ist zuerst von Ledderhose (1878) aus Hummerschalen gewonnen worden.

5) Im Rohoryzanin der Reiskleie war Cholin offenbar nur beigemengt (s. Vitamine). Über eine wasserunlösliche, zusammengesetzte, cholinhaltige Verbindung der Blätter von *Anthemis nobilis* machen F. B. Power und H. Browning eine kurze Mitteilung (*Journ. Chem. Soc.* **105**. 1829 [1914]).

Die Pflanzenextrakte enthalten meist nur einige Hundertstel Prozente freies Cholin, das überdies je nach der Art der Vorbereitung des Untersuchungsmaterials zum Teil aus fermentativ abgebautem Lecithin stammen kann. Es ist in Samen, Keimpflanzen, Blättern, Blüten, in Extrakten aus allen Organen der verschiedensten Pflanzen bei daraufziehender Analyse angetroffen worden. Ebenso bei Pilzen.

Da man dem Cholin neuerdings hormonale Funktionen zuschreibt, ist das Auftreten freien Cholins in tierischen Geweben und Flüssigkeiten von größerem Interesse. Nach Guggenheim¹, der selbst eine Methode zum Nachweis kleiner Cholinmengen durch Umwandlung in das blutdrucksenkende Acetylcholin angab², werden folgende Cholinmengen gefunden: Im Blutserum 0,0002 — 0,002 %, Harn 0,0002 — 0,001 %, Milz 0,012 %, Pankreas 0,015 %, Lunge 0,016 %, Muskel 0,022 %, Niere 0,027 %, Dünndarm 0,03 %, Leber 0,07 %. Das Cholin wurde sozusagen in allen Organen angetroffen. Von Interesse ist das Vorkommen in der Cerebrospinalflüssigkeit und Lumbalflüssigkeit, das man bei gewissen Geisteskrankheiten erhöht zu finden glaubte.³ Es ist im Speichel, in der Galle (Namen!), im Knochenmark, in den innersekretorischen Drüsen, der Magen- und Darmschleimhaut enthalten.⁴

Cholin bildet in reinem, carbonatfreiem Zustand eine sirupöse Masse, die schwer zum Kristallisieren zu bringen ist. Zieht aus der Luft Kohlensäure an. Reagiert stark alkalisch. Spielend löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. Mit konzentrierter Lauge erhitzt, entsteht Trimethylamin und Glykol, trockene Destillation liefert daneben auch Dimethylaminoäthylalkohol und Dimethylvinylamin.

Synthetisch wurde Cholin von A. Würtz⁵ aus Trimethylamin und Äthylenoxyd, bzw. aus Trimethylamin und Äthylenchlorhydrin dargestellt:

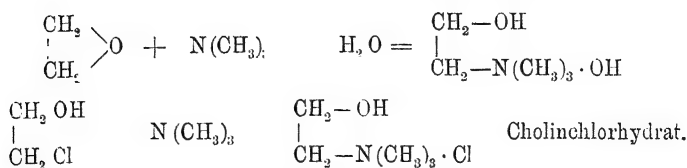
1) M. Guggenheim, Biogene Amine. 1924. S. 65.

2) M. Guggenheim u. W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **74**. 208 (1916).

3) Der Cholingehalt der Cerebrospinalflüssigkeit ist bei Lues cerebrospinalis und Tabes dorsalis wohl ein wenig erhöht. „Doch sind die beobachteten Fälle zu wenig zahlreich und die Unterschiede nicht so eklatant, um daraus auf einen abnormalen Cholingehalt (Lecithinzerfall) bei diesen Krankheiten schließen zu lassen, wie dies Halliburton, Journ. Chem. Soc. **80**. 260 (1901) und Rosenheim, Journ. of. Physiol. **35**. 465 (1907) annehmen.“ (Guggenheim u. Löffler). Über den Cholingehalt der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie s. J. Donath, Zeitschr. f. physiolog. Chem. **39**. 526 (1913).

4) Im frischen Gehirn (Ochs) ist nach M. Kauffmann kein Cholin enthalten, auch nicht in Lumbalflüssigkeit (Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**. 343 [1910] — **74**. 175 [1911]).

5) A. Würtz, Annal. d. Chem. **6**. 116, 197 (1868) — s. a. R. R. Renshaw, Journ. Amer. Chem. Soc. **32**. 128 (1910) — J. Bode, Annal. d. Chem. **267**. 271 (1892). — M. Krüger u. P. Bergell, Ber. d. d. chem. Ges. **36**. 2901 (1903) — E. Schmidt u. W. Wagner, Annal. d. Chem. **337**. 51 (1904).



Cholin entsteht auch durch Methylierung von Colamin.¹ Durch Oxydation geht Cholin in Betain über.

Das salzsaure Salz ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich (zerfließlich). Das Platinsalz ist in Alkohol fast unlöslich; es ist dimorph. Näheres s. bei Kauffmann und Vorländer.² Das Goldsalz ist in kaltem Wasser schwer löslich; gelbe Nadeln. Schmelzpunkt von der Art des Erhitzens abhängig. Mit Sublimat entstehen besonders in Alkohol sehr schwer lösliche Fällungen. (Methode von Brieger.) Die meisten Alkaloidfällungsmittel geben schwer lösliche Niederschläge. Die Florencesche Reaktion auf Sperma mit Jodjodkali beruht auf der Gegenwart von Cholin. Sie ist aber für Cholin wenig spezifisch. Nach Rosenheim (l. c.) wird die Perjodidreaktion dadurch empfindlicher gemacht, daß man sie mit der Lösung des Platinsalzes ausführt. Zum Nachweis eignet sich auch das Perchlorat des Salpetersäureesters des Cholins. F. 185°. Bei 15° lösen 100 Teile Wasser nur 0,65 Teile dieses Salzes.³

Der charakteristische Geruch des beim Erhitzen von Cholin mit festem Alkali entstehenden Trimethylamins (s. d.) gestattet ebenfalls einen Nachweis sehr kleiner Mengen. Eine Alloxanlösung gibt beim Eindampfen mit Cholinlösungen eine violette Färbung, die mit Alkali nach Blau umschlägt. Die gleiche Reaktion geben aber auch Eiweißstoffe und Ammoniak.

Mikrochemische Reaktionen gab N. Schoorl⁴ an. Der mikrochemische Nachweis in pflanzlichen Geweben ist unsicher. Über das Verhalten des Cholins im pflanzlichen Stoffwechsel ist nur das bekannt, was sich aus jenem des Lecithins folgern läßt.

Physiologisches und pharmakologisches Verhalten. Cholin wird im tierischen Organismus schnell abgebaut und ist daher auch bei intravenöser Injektion wenig giftig, wenn es nicht zu schnell gegeben wird. Immerhin unterscheidet es sich durch seine ausgesprochene pharmakodynamische Wirkung von den fast indifferenten natürlichen Aminosäuren (Proteinspaltungsprodukten). Cholin ist ein parasympathisches Reizgift und steht als solches dem Muscarin nahe. Es gehört mit der Mehrzahl seiner Wirkungen in die Reihe des Pilocarpins, Physostigmins;

1) G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**. 409 (1912).

2) M. Kauffmann u. D. Vorländer, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 2735 (1910).

3) K. A. Hofmann u. K. Höbold, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 2624 (1910) — **44**. 1766 (1911).

4) N. Schoorl, Pharmac. Weekblad **55**. 363 (1918).

als quaternäre Base hat es die dem Curare eigentümliche Wirkung auf die Endigungen motorischer Nerven. Seine Antagonisten sind das sympathische Reizgift Adrenalin und das parasymphatisch lähmende Atropin.

Im einzelnen kommen aber diese so einfach formulierten Wirkungen nicht so klar zum Ausdruck. Die Literatur über die Wirkungsweise des Cholins war voller Widersprüche, die nun zu einem guten Teil behoben sind. Diese Widersprüche rühren wohl auch daher, daß die verwendeten Präparate unrein waren. Sie enthielten entweder Zersetzungsprodukte oder Nebenprodukte aus der synthetischen Darstellung. Die Cholin-salze sind recht beständig; die Zersetzungen von Lösungen sind daher wohl biochemischer Natur. Durch Fäulnisbakterien entsteht das etwa 10fach giftigere Neurin (s. d.). Die Abspaltung von Trimethylamin aus cholin- und lecithinhaltigen *Prodigiosus*-kulturen beobachteten D. Ackermann und H. Schütze¹, während andere Mikroben bis zu Kohlensäure und Ammoniak abbauen.²

Den schnellen Abbau des Cholins im tierischen Organismus konnten M. Guggenheim und W. Löffler³ mittels ihrer empfindlichen Methode der Umwandlung in Acetylcholin verfolgen. Auch intravenös oder subcutan gegebenes Cholin erscheint nur spurenweise im Harn. Zur Lecithinbildung wird künstlich neben Phosphaten zugeführtes Cholin anscheinend nicht verwertet.⁴ Über die Umwandlungsprodukte des Cholins im Tierkörper haben die bisherigen Versuche keine Entscheidung gebracht. Wahrscheinlich findet nach der Abtrennung des Trimethylaminrestes eine allmähliche Verbrennung auch der Methylgruppen statt. Die Trimethylaminmenge des Harns wird nicht vermehrt.⁵

Bezüglich der älteren, widerspruchsvollen Angaben sei auf die Literatur verwiesen, die bei Fr. Müller, G. Modrakowski und G. Barger⁶ zusammengestellt ist. Im folgenden stützen wir uns auf die Untersuchungen von R. Magnus und seinen Schülern⁷ und die von Ph. Klee und O. Großmann⁸ ausgeführte Prüfung auf die klinische Brauchbar-

1) D. Ackermann u. H. Schütze, *Zentralbl. f. Physiol.* **24**, 210 (1910).

2) A. Ruckert, *Arch. d. Pharm.* **246**, 676 (1908).

3) M. Guggenheim u. W. Löffler, *Biochem. Zeitschr.* **74**, 209 (1916).

4) T. Sasaki, s. M. Guggenheim, *Biogene Amine*, S. 68.

5) G. Satta, *Arch. d. Farm. sperim.* **17**, 337 (1913) nimmt eine Entmethylierung und Abbau zu N-Methylcolamin oder Colamin an, was wenig wahrscheinlich ist.

6) Fr. Müller, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **134**, 289 (1910) — G. Modrakowski, ebd. **124**, 601 (1908) — G. Barger, *Simpler natur. Basis.* 1914.

7) J. W. Le Heux, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **173**, 8 (1918). — **179**, 177 (1920). — **190**, 280, 301 (1921). — M. v. Kühlwein, ebd. **191**, 99 (1921). — K. Arai, ebd. **193**, 359 — **195**, 390 (1922). — R. Magnus, *Die Naturwissenschaften* **8**, 383 (1920). — *Münch. med. Wochenschr.* **72**, 249 (1925). — O. Girndt, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **207**, 464, 469 (1925).

8) Ph. Klee u. O. Großmann, *Münch. med. Wochenschr.* **72**, 251 (1925).

keit des Cholins, Arbeiten die zum Teil wenigstens mit ganz einwandfreien Cholinpräparaten ausgeführt wurden.

Im Utrechter Institut von R. Magnus machte Weiland 1912 die Beobachtung, daß wenn man einen Darm in Ringer- oder Tyrodescher Salzlösung sich einige Zeit bewegen läßt, die Flüssigkeit die Eigenschaft erhält, eine andere Darmschlinge zu erregen. Es handelt sich dabei um einen alkohollöslichen und kochbeständigen Körper, der vom überlebenden, sich bewegenden Darm nach außen abgegeben wird und daher während der Lebenstätigkeit des Organs in freiem Zustand vorhanden sein muß. Enriquez und Hallion¹ hatten früher schon gefunden, daß Extrakte aus dem zerkleinerten Dünndarm des Hundes bei intravenöser Injektion Verstärkung der Darmbewegungen hervorriefen, die von einem kochbeständigen und alkohollöslichen Stoffe herrühren. Der Auerbachsche Plexus, der sich zwischen der Längs- und der Ringmuskulatur ausbreitet und der die Darmbewegungen autonom regiert, wird also durch eine chemische Substanz fortgesetzt erregt. Diese Substanz ist nach Le Heux das Cholin. Es zeigte sich, daß die Behandlung der Extrakte mit Eisessig die Wirksamkeit derselben sehr steigerte. Dies erinnerte an die außerordentliche Erhöhung der Wirkungsstärke des Cholins durch Acetylierung, wie sie R. Hunt und Taveau,² sowie H. H. Dale³ beobachtet hatten. Das Cholin konnte auch isoliert und charakterisiert werden. Ein isolierter Kaninchendarm gab pro Stunde von seiner Serosaseite aus bis über 3 mg Cholin an die Außenflüssigkeit ab. Das Cholin erscheint somit als eine der Ursachen für die Automatie der Darmbewegungen. Bisher war eine solche chemische Ursache nur noch für die Automatie der Atmung bekannt (Wirkung der Kohlensäure auf das Atemzentrum). Die Quelle des Darmcholins ist weder die Nahrung, denn es nimmt auch im Hunger nicht ab, noch die Nebenniere, da auch nach deren Entfernung der Cholingehalt der Darmwand unverändert bleibt.

Die Konstanz des Cholingehalts der Darmwand spricht für die physiologische Bedeutung des Cholins. Abnahme wurde nur gefunden bei Vergiftung mit großen Morphindosen. Die stopfende Wirkung des Morphins hängt damit aber nicht zusammen. Sonst blieb der Cholingehalt konstant auch nach langdauernder Chloroformnarkose, nach Laparatomien, Peritonitis, Durchfall. Im Gegensatz zu Pilocarpin und Phystigmin, welche krampfhaftige Steigerungen der Magendarmbewegungen hervorrufen, handelt es sich beim Cholin nur um die Steigerung der normalen Bewegungsform.

1) E. Enriquez u. L. Hallion, *Compt. rend. Soc. biol.* **1904**, **1911**.

2) R. Hunt u. de Taveau, *Hygienie Laborat. U. S. A. Bull.* **73**. Washington 1911. *Journ. pharmacol. exp. therap.* **1**. 303 (1910).

3) H. H. Dale, *ibid.* **6**. 147 (1914).

Dadurch lassen sich auch die widerspruchsvollen Beobachtungen über die Atropinwirkung auf den Darm klären. Die primäre Wirkung des Atropins auf den Darm ist nach Magnus die Erregung des Auerbachschen Plexus durch mittlere Dosen (erst große Dosen lähmen). Je nach dem Cholingehalt der Darmpräparate, die untersucht wurden, ist nun die Atropinwirkung verschieden. Als Antagonist des Cholins vermag Atropin die Erregung des Plexus schon in so geringer Konzentration aufzuheben, die an sich noch ohne Darmwirkung gewesen wäre. Bei geringen Cholinmengen findet aber durch Atropin Erregung statt. Wäscht man das Cholin aus einer Darmschlinge des Meerschweinchendarms aus, so erzielt man also mit Atropin Erregung, während man bisher beim Meerschweinchendarm stets Hemmung konstatierte. Es scheint somit, daß man bei der Bestimmung des sogenannten „Angriffspunkts“ eines Giftes in einem Organ in Zukunft auch auf den Einfluß normaler, wirksamer Gewebsbestandteile wird achten müssen.

Auf den Darm wirken gerade die Salze jener organischen Säuren erregend, die als Cholinester die Wirksamkeit des Cholins stark steigern, so Natriumacetat und brenztraubensaures Natrium, während bernsteinsaures Natrium ebenso wenig erregend wirkt, als der Cholinester der Bernsteinsäure die Wirkung des Cholins erhöht. Die Wirkung von Natriumacetat und brenztraubensaurem Natrium wird durch kleinste Atropinmengen aufgehoben und sie ist ebenfalls verschwunden, wenn man das Cholin aus der Darmwand auswäscht. Der chemische Nachweis dieser wirksamen Cholinester in der Darmwand ist aber noch nicht erbracht.

Im Tierversuch konnten von Kühlewein (Magendarm lähmung nach langdauernder Narkose, Katze) und Arai (experimentelle Peritonitis) durch intravenöse Einspritzungen von 10 mg Cholinchlorid pro Körperkilogramm die Darmbewegungen wieder in normalen Gang bringen. Bei diesen Krankheiten hat der Auerbachsche Plexus eine verminderte Cholinempfindlichkeit und verlangt eine höhere Cholinkonzentration zur normalen Erregung.

Die letale Dosis betrug für Katzen 35 mg pro Körperkilogramm (intravenös, Saphena); 25 mg konnten ohne Schaden vertragen werden. Setzt man die Injektionsgeschwindigkeit herab, so werden sehr große Mengen vertragen. Als unschädliche Menge für den Menschen gilt 10 mg pro kg. Will man aber in allen Fällen störende Nebenwirkungen vermeiden, so soll man nicht mehr als 0,6 mg pro Minute injizieren. Man reguliert die Einlaufgeschwindigkeit nach der individuellen Empfindlichkeit. Die ersten Cholinsymptome sind bedingt durch die periphere Gefäßerweiterung, durch Steigerung der Speichelsekretion und Pulsverlangsamung. Die Gefäßerweiterung zeigt sich in der Rötung des Gesichts; seltener kommen Kopfschmerzen dazu. Atmungsstörungen treten bei diesen Gaben

nicht auf. Der Blutdruck sinkt bei normalen Menschen ganz unwesentlich. Nur bei arteriellem Hochdruck war die Senkung wesentlich.

Die Frage nach der Wirkung des Cholins auf den Blutdruck ist früher lange stark umstritten worden. Im Gegensatz zu andern Forschern haben insbesondere Abderhalden und Fr. Müller¹ (in Übereinstimmung mit Pal, Hunt und Taveau, Mendel und Underhill) gezeigt, daß die typische Cholinwirkung die Blutdrucksenkung ist. Cholin wirkt allerdings nach Fr. Müller sowohl auf die erweiternden, als auf die verengenden Elemente der Blutgefäßwand, bei kleinen Gaben überwiegt aber die Erweiterung der Gefäßwände, wodurch Blutdrucksenkung erfolgt. Auch die Verunreinigung mit Trimethylamin ändert an dieser Wirkung wenig. Bei vorausgegangener Atropinisierung erfolgt aber nur Blutdruckerhöhung. An der Blutdrucksenkung mitbeteiligt ist eine durch das Cholin verursachte Blutstauung im Herzen. Therapeutisch läßt sich bis auf weiteres diese Blutdruckherabsetzung (Hypertoniker) nicht verwerten.

Die Vaguserregung ist beim Cholin selbst nur gering. Sie wird beim acetylierten Cholin auf das Hunderttausendfache (Frosch, Fühner) gesteigert. Mit Cholin allein läßt sich der Herzstillstand in Diastole, wie er für Muscarin so charakteristisch ist, nicht erzielen.

Auch die kontrahierende Wirkung am Uterus ist gering und dürfte für die Wirkung der Mutterkornextrakte, in welchen auch Cholin gefunden wurde, kaum in Betracht kommen. Empfindlich gegen Cholin scheint der Follikelapparat der Ovarien zu sein, da man nach von Hippel und Pagenstecher² Sterilität und Rückbildung der Gravidität nach Cholininjektionen beobachten kann.

Am Auge erzeugt Cholin Miose; die Magensekretion, ebenso die des Pankreas wird erhöht. Darin ähnelt es dem Pilocarpin. Der Einfluß auf Speicheldrüse und Niere scheint geringer zu sein.

Die Hormonwirkung des Cholins dürfte nicht auf die Darmwand beschränkt sein. Es sind eine ganze Anzahl von wirksamen Organpräparaten hergestellt worden, die sich nachträglich als cholinhaltig erwiesen, ohne daß man bisher die Tragweite dieser Befunde abzuschätzen vermöchte. Für die spezifische Wirkung der Präparate erschienen sie bisher niemals wesentlich und eher störend. Für das in pflanzlichen Geweben frei auftretende Cholin ist eine physiologische Rolle ganz unbekannt und man kann nicht einmal sagen, ob es überhaupt berechtigt sei, von pflanzlichen Hormonen zu sprechen, wie es neuerdings mitunter geschieht.

1) E. Abderhalden und Fr. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**, 253 (1911).

2) von Hippel und Pagenstecher, Münch. med. Wochenschr. **54**, 452 (1907).

Hormonal. Ein zuerst von Dohrn¹ aus der Milz und der Magenschleimhaut verdauender Tiere gewonnenes Produkt. Es wirkt bei parenteraler Verabreichung peristaltisch. Als Peristaltik-Hormon von Zülzer eingeführt; enthält nach E. Berlin² neben einem spezifischen, die Darmperistaltik anregenden Körper auch Cholin. Die Wirkung ist ungleich, manchmal gering; es können aber auch Durchfälle, Collapserscheinungen eintreten. Wegen der Möglichkeit damit auf parenteralem Wege Stuhlentleerungen bewirken zu können, erregte das Präparat in der Chirurgie großes Interesse. Neuerdings wurde ein biuretfreies Neohormonal hergestellt, das sich aber kaum mehr das Vertrauen zurückerobern konnte.

Sekretin. Der spezifische Anreger der Pankreassekretion. Seine Auffindung durch Starling und Bayliß³ bildete den Ursprung der modernen Organtherapie (Hormonlehre). Von Bickel⁴ ist aus Spinat ein pflanzliches Sekretin erhalten worden; auch aus Eiweißhydrolysaten, die auf 130—180° erhitzt wurden (Hitzesekretine). Nach Uhlmann⁵ wirken diese sekretionsanregenden Präparate infolge ihres Cholingehaltes giftig, wogegen allerdings spricht, daß sie durch Atropin nicht antagonistisch beeinflusst werden.

Vitamine. Sekretin wurde auch mit dem Antineuritin für identisch angesehen. Nach Fränkel⁶ enthält das Vitaminpräparat Orypan Cholin. Uhlmann hat in dem Vitamin B (Antineuritin) parasymphatisch angreifende Stoffe gesehen. Ihre Wirkung wurde hauptsächlich in der Reizwirkung auf die Verdauungsdrüsen vermutet. Die Wirkung wurde mit jener von Pilocarpin, Muscarin und Cholin verglichen. Intravenöse Injektion gab Erweiterung der Blutgefäße und damit Blutdrucksenkung. Uhlmann nahm an, daß für diese Wirkung zwar das Cholin selbst außer Betracht falle, daß aber das antineuritische Vitamin doch ein Derivat oder ein naher Verwandter der Muscaringruppe sein könnte. Diese Auffassung über die Natur der antineuritisch wirksamen Ergänzungsstoffe ist von andern Autoren nicht geteilt worden. Man kann für diese Ansicht auch nicht die Auffindung des Aschamins (s. d.) in der Hefe heranziehen, welches ein neurinähnlicher Stoff sein soll, da dieses kaum die angegebene Konstitution haben kann, seine Einheitlichkeit recht fraglich ist und es überdies keine beriberiheilenden Eigenschaften zeigt.

1) Dohrn, Marxer und G. Zülzer, Berl. klin. Wochenschr. **45**. (1908). — G. Zülzer, Therap. d. Gegenw. **1911**. 197.

2) E. Berlin, Zeitschr. f. Biolog. **68**. 371 (1918).

3) E. H. Starling und W. M. Bayliß, Journ. of Physiol. **28**. 325 (1902).

4) A. Bickel, Berl. klin. Wochenschr. **54**. 74, 552 (1917). — Klin. Wochenschr. **1**. 110 (1922).

5) Fr. Uhlmann, Habilitationsschrift, Bern 1918. — Zeitschr. f. Biolog. **68**. 419 (1918).

6) S. Fränkel und A. Scharf, Biochem. Zeitschr. **126**. 269 (1922).

Bei der Art der Aufarbeitung der Extrakte zwecks Gewinnung der Vitamine war es nicht verwunderlich, daß man auf cholinhaltige Präparate stieß. So spielte das Cholin schon von Anfang an in der Vitaminforschung eine Rolle, da Suzuki und seine Mitarbeiter in ihrem Oryzanin eine komplexe Verbindung vermuteten, die bei der Hydrolyse erst Cholin (30%) in Freiheit setzen sollte.

Lienin. E. Berlin (l. c.) fand im Milzextrakt Cholin und eine weitere, chemisch nicht definierte Substanz, die spezifisch auf Darm und Uterus wirkte. Um Histamin handelte es sich nicht. Stern und Rothlin¹ nannten die auf den glatten Muskel wirksame Verbindung der Rinder- und Pferdemilz Lienin, die sie später als mit Cholin identisch erkannten.

Ob der hohe Gehalt der Rindensubstanz der Nebenniere an Cholin mit zu den hormonalen Wirkungen dieses Organs beiträgt ist fraglich. Die lebenswichtige entgiftende Wirkung der Nebennieren ist eher dem Neurin (s. d.) zuzuschreiben.

Bezüglich der therapeutischen Anwendung des Cholins haben kürzlich H. Spatz und E. Wiechmann² davor gewarnt, es bei Motilitätsstörungen des Darms zu verwenden. Sie fanden beim Menschen schwere toxische Nebenwirkungen, mitunter auch statt fördernde, hemmende Wirkung der Darmbewegung. Nach Klee und Großmann (l. c.) hat es sich aber dabei um Verwendung unreiner Präparate bzw. um Cholinderivate gehandelt. Sie empfehlen reines Cholinchlorid sogar dringend bei peritonitischen Magen-Darmlähmungen. Von Nutzen könne es auch sein bei gewissen Formen chronischer, sog. atonischer (hypokinetischer) Obstipation. Als „Abführmittel“ im gewöhnlichen Sinne darf es nicht aufgefaßt werden.

Eine eigentümliche, günstige Wirkung wurde auch bei Morphin-entziehungskuren beobachtet, nämlich in jenen Fällen, bei welchen die Symptome der Sympathikusreize stark hervortreten. Der Morphin hunger konnte dann auf bestimmte Zeit beseitigt werden.

Acetylcholin, $C_7H_{17}NO_3$, $(CH_3 \cdot CO \cdot - O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N \cdot [CH_3]_3 \cdot OH)$, wurde von A. J. Ewins³ als ein neues aktives Prinzip des Mutterkorns aufgefunden. Im Hirtentäschelkraut (*Capsella bursa pastoris*), das als Mutterkornersatz während des Krieges diente, wollen es H. Boruttan und H. Cappenberg⁴ nachgewiesen haben. Es handelt sich aber bei solchen wirksamen Kräutern sehr wahrscheinlich um ein Stoffwechselprodukt des sie befallenden Brandpilzes.

1) L. Stern und E. Rothlin, Journ. physiol. pathol. géner. **18**. 441, 753 (1919). — M. Guggenheim, Biogene Amine. **1924**. S. 66.

2) H. Spatz und E. Wiechmann, Münch. med. Wochenschr. **71**. 1425 (1924).

3) A. J. Ewins, Biochem. Journ. **8**. 44 (1914).

4) H. Boruttan und H. Cappenberg, Arch. d. Pharm. **259**. 33 (1921). — s. a. bei Tyramin.

Das Acetylcholin wird aus wässrigen Extrakten zusammen mit Cholin als Quecksilberchloriddoppelsalz gefällt. Die Trennung geschah mittels Weinsäure; Acetylcholinbitartarat ist in Alkohol leichter löslich. Die freie Base wird leicht verseift, Platinsalz, polyedrische Kristalle, F. 256°.

Nach Le Heux (l. c.) scheint in der Darmwand ein Ferment tätig zu sein, das Cholin mit Essigsäure und eventuell auch mit künstlich zugeführten Säuren zu wirksameren Cholinestern verbindet. Acetylcholin wirkt schon in Verdünnungen bis zu 1:100.000.000.000 bei Hunden und Katzen blutdrucksenkend¹. Es handelt sich dabei um eine direkte Einwirkung auf die Arterien. Diese Gefäßerweiterung wird durch Atropin aufgehoben. Auch die Verkürzung der Skelettmuskeln (Frosch) wird durch Atropin reversibel gehemmt.²

Über das Vorkommen homologer Choline und Colamine.

Es sind zahlreiche Derivate und Homologe der Lecithinbasen künstlich dargestellt worden, einerseits um den Einfluß der Konstitutionsveränderungen auf die pharmakologische Wirkung zu studieren, dann aber auch um die Identifizierung eventuell natürlich vorkommender Basen dieser Gruppe zu erleichtern, bzw. die vermuteten Hormone chemisch und physiologisch kennen zu lernen.

Bisher ist indessen keine den Lecithinbasen homologe Verbindung natürlich angetroffen worden. Für ein homologes Cholin wurde das Neosin angesehen, das aber mit keinem der synthetisch erhaltenen Homocholine sich identisch erwies.

Neosin, $C_6H_{17}NO_2$, wurde zuerst von Kutscher³ aus Liebigs Fleischextrakt, dann von Ackermann und Kutscher⁴ aus Krabbenextrakt gewonnen. Die Base ist in den Extrakten nicht immer vorhanden und ist vom Cholin schwer zu trennen. Neuerdings ist sie auch im menschlichen Skelettmuskel,⁵ in Extrakten des Störs⁶ (*Acipenser sturio*), der Mießmuschel⁷ (*Mytilus edulis*) und des Neunauges⁸ (*Petromyzon fluviatilis*) gefunden worden. Das Goldsalz ist in Wasser schwer, in abs. Alkohol leicht löslich.

1) R. Hunt, Amer. Journ. Physiol. **45**. 197, 231 (1918).

2) W. R. Heß und K. von Neergaard, Pflügers Arch. ges. Physiol. **205**. 506 (1924).

3) Fr. Kutscher, Zeitschr. Unters. Nahr- und Genußm. **10**. 523 (1905).

4) D. Ackermann und Fr. Kutscher, ebd. **14**. 687 (1907).

5) R. Engeland und W. Biehler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **123**. 290 (1922).

6) O. Flößner und Fr. Kutscher, Zeitschr. f. Biol. **81**. 305 (1924).

7) D. Ackermann, ebd. **74**. 67 (1921).

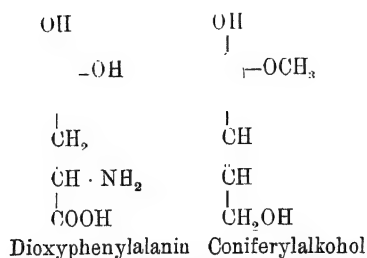
8) O. Flößner und Fr. Kutscher, ebd. **82**. 302, 306 (1924).

Über die Homocholine, ihre Synthese, Eigenschaften und Wirkungen siehe die Arbeiten von Partheil¹, Malengreau und Lebailly², Berlin³, Hunt und de Taveau⁴, Emmert⁵, Menge⁶, Seeberg⁷, von Braun⁸; ältere Untersuchungen von Morley⁹ und von Weiß¹⁰.

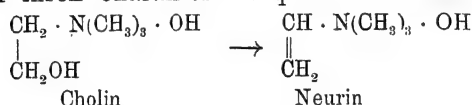
β -Homocholin und γ -Homocholin wirken ähnlich wie Cholin, sind aber wesentlich giftiger. Ebenso steigt die Giftigkeit, wenn die Methylgruppen am Stickstoff durch höhere Radikale ersetzt werden.

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ Höhere homologe Colamine und Choline sind von P. Karrer¹¹ und dessen Schülern systematisch studiert worden. Sie gingen von der β -Homocholin γ -Homocholin Ansicht aus, daß solche Choline vielleicht mit bereits ihrer Wirkung nach bekannten Hormonen übereinstimmen (M. Guggenheim, H. Fühner). Diese Choline ließen sich durch Reduktion der korrespondierenden Aminosäurenester darstellen. Diese Reduktion mit Natrium und Alkohol führte zunächst zum entsprechenden Colamin (Aminoäthylalkohol), das dann erschöpfend methyliert wurde. Vorteilhaft werden die Aminosäuren zuvor acyliert. Es wird angenommen, daß die Basen auch in der Natur durch Reduktion der Aminosäuren entstehen könnten, Colamin selbst also aus Glykokoll. Die so erhaltenen Leucin-, Phenylalanincholine usw. geben ganz ähnliche Reaktionen (Alloxanreaktion, Perjodidreaktion, Alkaloid-Fällungsreaktionen) und Platinsalze, wie Cholin selbst. Das Phenylalanincholin erwies sich als kräftig uteruskontrahierend. Andere Choline erst nach Acetylierung (Leucincholin). Ähnlich wie die aromatischen Aminosäuren bei der erschöpfenden Methylierung unter Abspaltung von Trimethylamin ungesättigte Säuren bilden, so sind auch die aromatischen Choline wenig beständig und zerfallen leicht in Alkohole vom Styrontypus. Auf solche Weise könnten die in Pflanzen angetroffenen ungesättigten aromatischen Alkohole wie Coniferylalkohol und Syringenin entstehen. Für den in Glukosidform (Coniferin) sehr verbreiteten Coniferylalkohol ergäbe sich dann das folgende Bild seiner natürlichen Entstehung:

- 1) A. Partheil, Annal. d. Chem. **268**. 152 (1892).
 - 2) F. Malengreau und A. Lebailly, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**. 35 (1910).
 - 3) E. Berlin, Zentralbl. f. Physiol. **24**. 587, 779, 929 (1910). — Zeitschr. f. Biol. **57**. 1 (1911).
 - 4) R. Hunt und de Taveau, Hygienic. Labor. U. S. A. Bull. **73**. Washington 1911.
 - 5) B. Emmert, Ber. d. chem. Ges. **45**. 430 (1912).
 - 6) G. A. Menge, Journ. Biol. Chem. **10**. 399 (1911). — **13**. 97 (1912).
 - 7) A. Seeberg, Dissert. Marburg 1912.
 - 8) J. von Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 966 (1916). — J. von Braun und Z. Köhler, ebd. **51**. 100 (1918).
 - 9) Morley, Compt. rend. de l'Acad. **91**. 333 (1880).
 - 10) M. Weiß, Zeitschr. f. Naturwiss. **60**. 221 (1887).
 - 11) P. Karrer, W. Karrer, H. Thomann, E. Horlacher, W. Mäder, M. Gisler, F. Locher, Helv. chim. Acta. **4**. 76 (1921). — **5**. 469, 571 (1922). — **6**. 905 (1923).
- Winterstein-Trier, Alkaloide. 2. Aufl.



Beim Cholin selbst kann eine biochemische Umwandlung zu einer ungesättigten Verbindung unter Wasserabspaltung stattfinden, wobei die Verbindung aber ihren Charakter als quaternäre Base beibehält:



Neurin, $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$, $[(\text{CH}_3)_3 \cdot (\text{OH}) \cdot \text{N} \cdot \text{CH} : \text{CH}_2]$, ist bisher als primäres Spaltungsprodukt von Lecithinen oder Protagon entgegen älteren Angaben¹ niemals gefunden worden. Bei höheren Pflanzen ist es überhaupt nie nachgewiesen und wo es in tierischen Organen gefunden wurde, handelte es sich in der Regel um ein Stoffwechselprodukt von Fäulnisbakterien. Nach E. Schmidt² läßt sich Cholin durch chemische Agentien nicht in Neurin überführen, wie früher behauptet wurde. Die Wasserabspaltung gelingt nicht mit Phosphorpentoxyd, Phosphoroxychlorid, Zinkchlorid; mit konzentrierter Schwefelsäure wurde aus salzsaurem Cholin zum Teil ein betainartiger Schwefesäureester erhalten.

Auch durch bakterielle Einwirkungen ist es nur selten gelungen² Neurin sicher nachzuweisen, da der Abbau des Cholins in der Regel unter Abstoßung des Stickstoffs erfolgt. Dagegen soll nach A. Lohmann³ Neurin in der Nebenniere neben Cholin auftreten. Die Möglichkeit auch im Neurin ein Hormon zu finden, liegt also vor. Die bisherigen Angaben in dieser Richtung sind aber zu unsicher und dürftig. Ähnliche ungesättigte einfache Amine sind nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Wo solche angegeben wurden, stützen sich die Annahmen vielmehr auf das Vorkommen von Neurin, statt dessen natürliches Auftreten zu stützen.⁴

1) Über die Verwechslung mit Cholin s. S. 48.

2) E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **252**. 708 (1914).

3) A. Lohmann, Zeitschr. f. Biol. **56**. 1 (1911). — S. a. W. Koch, Journ. Biol. Chem. **15**. 43 (1913).

4) Das Aschamin, von E. Abderhalden und H. Schaumann [Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **172**. 1 (1918)] im Verfolge ihrer Vitaminarbeiten aus hydrolysierten Hefe isoliert, wurde für Dimethylpropenylamin, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ angesehen, was schon deshalb kaum zutreffen dürfte, weil die N- CH_3 -Bestimmung auf zwei Methylgruppen hinwies, eine solche Verbindung aber drei Alkyle (Alkyljodide) liefern müßte. Siehe aber das Vorkommen von ungesättigten Senfölen.

Neurin bildet im freien Zustand eine sehr hygroskopische, mit 3 Mol. Wasser kristallisierende, starke Base, die sich beim Kochen der Lösung leicht unter Entbindung von Trimethylamin zersetzt. Die Salze und Doppelsalze sind jenen des Cholins sehr ähnlich. Die beiden Basen lassen sich daher schwer voneinander trennen. Das Neurin bildet ein schwerer lösliches Platinsalz und Chromat.¹

Künstlich wird es nach J. Bode gewonnen, indem das aus Trime-
thylamin und Äthylenbromid gebildete Kondensationsprodukt mit Silber-
oxyd geschüttelt wird:



In analoger Weise kann man das natürlich noch nicht angetroffene
Vinylamin aus Bromäthylamin und Silberoxyd erhalten: $\text{Br} \cdot \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \cdot$
 $\text{NH}_2 \rightarrow \text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{NH}_2$. Das Vinylamin wird mit Salpetersäure
leicht zu Colamin oxydiert.²

Die ungesättigten Basen sind viel wirksamer als die gesättigten.
Salzsaures Vinylamin tötet nach P. Ehrlich Meerschweinchen schon in
Dosen von 0,015 g pro kg.

Das Neurin übt schon in viel kleineren (ca $\frac{1}{80}$) Gaben die Curare-
Wirkung auf die motorischen Nerven aus, als das Cholin. Am isolierten
Froschherzen erzeugt es Stillstand in Diastole wie Muscarin. Noch giftiger
ist das analoge Acetylenderivat: $\text{CH} \equiv \text{C} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{OH}$. Neurin kann
zu Vergiftungen Veranlassung geben in Form von neurinhaltigem ver-
dorbenem Fleisch. Die Symptome der Neurinvergiftung sind: Speichel-
fluß, Atemnot, Pulsbeschleunigung, dann Verlangsamung; mitunter Pu-
pillenverengung, starke Erhöhung der Darmbewegungen, klonische
Krämpfe. Im Blute von Fröschen, denen man die Nebennieren entfernt
hat, scheint eine dem Neurin verwandte Base die tödliche Vergiftung
zu bedingen.³

Muscarin

Über die Giftwirkung vieler Pilze sind die Meinungen geteilt.
Man beobachtet, wie nach der Zubereitung, aber auch je nach dem
Alter der Pilze, ihrem Standort (Land), so ungleiche Erscheinungen auf-
treten, daß der gleiche (oder als gleichartig betrachtete) Pilz bald als
harmlos, bald als gefährlich bezeichnet wird. Die toxischen Inhaltsstoffe
der Waldpilze sind chemisch noch so gut wie völlig unerforscht. Auch
jene des gemeinsten der sogenannten Giftschwämme, des Fliegenpilzes,
sind nur hinsichtlich ihres Charakters, nicht ihres chemischen Baues be-

1) W. Gulewitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**. 175 (1898). — W. Cramer,
Journ. of Physiol. **31**. 30 (1904). — K. H. Meyer und H. Hopf, Ber. d. d. chem.
Ges. **54**. 2274 (1921).

2) S. Gabriel, ebd. **21**. 1049, 2669 (1888).

3) O. Loewi u. W. Gettewert, Pflügers Arch. d. Physiol. **158**. 29 (1914).

kannt. Die zahlreichen Untersuchungen, die dem Muscarin galten, haben aber in zwei Richtungen doch wichtige Resultate gezeitigt. Einmal hat man in diesem Muscarin ein außerordentlich interessantes Objekt für pharmakodynamische Analysen gefunden. Das Studium seiner antagonistischen Wirkung zum Atropin ist grundlegend für die Entwicklung der experimentellen Pharmakologie geworden. Andererseits gewann man eine Einsicht in die verschiedenen Faktoren, die die ungleiche Giftigkeit eines und desselben Pilzes je nach inneren oder äußeren Umständen bedingen können.

Der Fliegenpilz (*Amanita muscaria*) enthält nämlich mindestens drei wirksame Stoffe, von welchen einer, das Muscarin, wahrscheinlich eine chemisch wohldefinierbare, einfache Base von hoher Toxität gegenüber dem Herzen ist. Seine Menge ist aber sehr ungleich und es kann auch ganz fehlen. Eine zweite Verbindung hat ganz andere, sogar entgegengesetzte Wirkungen. Diese Verbindung bezeichnet man als atropinähnlich, nur ihrer Wirkung nach. Ob sie chemisch irgendwelche Verwandtschaft zu diesem echten Alkaloid besitzt, ist noch mehr fraglich, wie die fast 50 Jahre hindurch angenommene enge chemische Verwandtschaft des Muscarins zum Cholin. Die dritte wirksame Substanz ist ein Toxin, das chemisch bis auf weiteres ebensowenig definierbar ist wie andere Toxine. Es wird auch wie diese beim Erhitzen inaktiviert.

Der Name Fliegenpilz stammt daher, daß man Fliegen mit dem Pilzextrakt leicht töten kann. Wenn man frische Pilze mit Zucker bestreut und dann erwärmt, so bildet sich ein Sirup, der Fliegen betäubt und tötet. Sie bleiben dann an den Stellen, wo sie infolge der Narkose sitzen geblieben sind. Beim Trocknen verliert der sehr empfindliche Giftstoff diese Wirkung. Nach O. Schmiedeberg¹ ist dieses Gift wahrscheinlich identisch mit jenem, dessentwegen der Fliegenpilz nach den Berichten von Sibirienreisenden aus dem 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts, bei den Ostjaken, Korjaken, Tungusen, Kamtschadalen und andern im hohen Norden lebenden Völkern, als Genußmittel verwendet wurde. Er diente als Berausungs- und Aufregungsmittel. Ob er heute noch im Gebrauch ist, ist fraglich. Man legte sich auch Vorräte von getrockneten Pilzen an, die dann weniger wirksam wurden. Für die Beständigkeit des Giftes oder seines wirksamen Umwandlungsproduktes würde dagegen sprechen, daß nach Berichten auch der Urin der Pilzesser noch die gleiche Wirkung hervorruft und zuweilen in Ermangelung anderer Betäubungsmittel der Urin von den „Besessenen“ getrunken wurde. Das zunächst erregende Pilzgift erzeugt große Lebhaftigkeit, Schreien, Singen, Wutanfälle, dann Schlaf.

Zur Gesamtwirkung des Fliegenpilzes kommt noch hinzu, daß man mit dem Auftreten mehr oder weniger wirksamer verbreiteter proteinogener

1) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14. 376 (1881).

Amine rechnen muß. Man hat in Fäulnisprodukten Muscarin oder ähnliche Basen nachweisen wollen, umgekehrt aber besonders bei Pilzen das Auftreten unspezifischer, aber wirksamer Amine konstatiert, da bei diesen die autolytischen Prozesse leicht und kräftig einsetzen.

Die Geschichte des Muscarins hat hauptsächlich deswegen zu so vielen Irrtümern Veranlassung gegeben, weil sich das Muscarin vom Cholin sehr schwer trennen ließ und zufälligerweise auch das durch Behandlung von Cholin mit Salpetersäure behandelte Präparat, das man für oxydiertes Cholin hielt, eine ganz ähnliche Herzwirkung zeigte wie die Fliegenpilzbasis.

Im Jahre 1863 isolierten O. Schmiedeberg und R. Koppe¹ aus Fliegenpilzextrakten eine Verbindung, die sie Muscarin nannten und als das reine Pilzgift betrachteten. E. Harnack² begründete die Ansicht, daß das Muscarin der dem Cholin entsprechende Aldehyd sei. O. Schmiedeberg und E. Harnack³ oxydierten Cholin mit konzentrierter Salpetersäure und hielten das gewonnene Produkt für identisch mit dem Muscarin. Ihre Ansicht wurde jedoch weder durch die genauere pharmakologische Prüfung, noch durch die Synthese des Oxycholins (Cholinaldehyds) bestätigt.

J. Berlinerblau⁴ erhielt diesen Aldehyd, $(\text{CH}_3)_3 \cdot (\text{OH}) \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$, aus Chloracetal und Trimethylamin durch Kochen mit Baryt. Die identische Verbindung stellte E. Fischer⁵ aus Acetalamin durch Methylieren dar; durch Behandeln derselben mit Silberoxyd ging sie in Glykokollbetain über.⁶

Dieser Aldehyd war von Muscarin verschieden. Er zeigte auch keine Wirkung auf den Vagus und die Pupille wie das natürliche Muscarin, dagegen die allen quaternären Basen eigene Lähmung der Endigungen der motorischen Nervenfasern, die dem natürlichen Muscarin abgeht. Die gleiche Wirkung zeigte auch das mit Salpetersäure behandelte Cholin, dabei aber auch ähnlich wie Muscarin Pupillenverengung (Myosis) und Erregung des Vagus, allerdings nicht in dem Maße wie Muscarin.

Schon Schmiedeberg und Harnack bemerkten, daß nur mit konzentrierter Salpetersäure aus Cholin das (vermeintliche) Muscarin entstehe, daß verdünnte Säure dagegen ein Nitroprodukt bilde. Nothnagel erhielt dann beim Eindampfen von Cholinplatinchlorid mit konzentrierter

1) O. Schmiedeberg und R. Koppe, Das Muscarin. 1869. — Ber. d. d. chem. Ges. **3**. 281 (1870).

2) E. Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **4**. 168 (1876).

3) O. Schmiedeberg u. E. Harnack, ebd. **6**. 101 (1877).

4) J. Berlinerblau, Ber. d. d. chem. Ges. **17**. 1139 (1884).

5) E. Fischer, ebd. **26**. 468 (1893). — **27**. 166 (1894).

6) G. Nothnagel meinte Muscarin, bzw. den dem Cholin entsprechenden Aldehyd auch durch Reduktion von Glykokollbetain mit Natriumamalgam erhalten zu haben, ebd. **26**. 801 (1893). — Arch. d. Pharm. **232**. 261 (1894).

Salpetersäure ein Gemisch von Muscarin- und Nitrosocholinsalz, E. Schmidt¹ ausschließlich Nitrosocholin. Schließlich wies A. J. Ewins² nach, daß das sogenannte synthetische Muscarin, aus Cholin nach Schmiedeberg und Harnack dargestellt, nichts anderes sei als der Salpetrigsäure-Ester des Cholins und sich zu Cholin und salpetrige Säure wieder hydrolysieren lasse.

In Anbetracht des Umstandes, daß alle bisherigen Darstellungsmethoden nur Cholin enthaltendes Muscarin geliefert hatten und dem Muscarin selbst die curareähnliche Wirkung der quaternären Basen kaum zukommt, ging der Verf. schließlich so weit, festzustellen, daß überhaupt keine Tatsachen vorliegen, die dem Muscarin eine dem Cholin ähnliche Zusammensetzung oder Konstitution zuzusprechen gestatten³ (s. a. H. King).

Die Isolierungsversuche des Muscarins sind erst jüngst von besserem Erfolg begleitet gewesen.

Eine recht unverständliche Angabe hat J. Honda⁴ gemacht. Danach soll sowohl Cholin als Muscarin bei der Fällung der vorgereinigten Extrakte mit Phosphorwolframsäure in stark schwefelsaurer Lösung ins Filtrat gehen, während zwei Basen, α - und β -Myketosin gefällt würden. Diese Basen sind bisher nicht näher studiert worden. Die Abtrennung des Cholins vom Muscarin erfolgte durch Überführung in die Bitartrate. Dasjenige des Cholins ist in Alkohol unlöslich.

A. Küng⁵ versuchte nach der für die Aufteilung der proteinogenen Basen ausgearbeiteten Methode Muscarin aus Fliegenpilzextrakten zu isolieren. Da er dabei aber Silberoxyd verwendete und dieses einen Cholin-aldehyd in Betain überführen würde (s. unten), so konnte er nicht entscheiden, ob das von ihm erhaltene Betain dem ursprünglichen Muscarin entstamme oder schon vorgebildet war. Das Glykokollbetain ist nämlich verschiedentlich in Pilzen angetroffen worden.

H. King⁶ extrahierte frische Pilze mit Alkohol, befreite den nach Entfernung des Alkohols verbleibenden Rückstand mittels Äther von Fetten, extrahierte den zur Trockne gebrachten Rückstand mit absolutem Alkohol. Dann wurde in wässrige Lösung übergeführt, diese erst mit kolloidalem Eisenhydroxyd, dann mit Bleiacetat weiter gereinigt, dann mit Sublimat gefällt. Die einzelnen Niederschläge wurden auf ihren

1) E. Schmidt, *Annal. d. Chem.* **337**. 37 (1905).

2) A. J. Ewins, *Biochem. Journ.* **8**. 209, 366 (1914). — S. a. A. B. Weinhausen, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **105**. 249 (1919). — **112**. 13 (1920). — *Journ. Amer. Chem. Soc.* **42**. 1670 (1920).

3) G. Trier, *Schweiz. Apoth.-Zeitg.* **52**. 729 (1914). — Nach S. Scelba, *Atti R. Acad. dei Lincei*, (5) **31**, II. 518 (1922) ist das natürliche Muscarin auch nicht als ein Aldehyd anzusehen, da es nicht die Reaktion nach Angeli-Rimini gibt.

4) J. Honda, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **65**. 454 (1911).

5) A. Küng, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **91**. 241 (1914).

6) H. King, *Journ. Chem. Soc.* **122**. 1743 (1922).

Muscaringehalt physiologisch kontrolliert. Die Trennung vom Cholin geschah über die Bitartarate und das Goldsalz. Jenes des Muscarins blieb in der Mutterlauge vom Cholingoldsalz. Es kristallisierte in Blättchen, $Au = 38,6\%$ (Cholinaurat . . . $44,5\%$ Au; Cholinaldehydaurat . . . $44,8\%$ Au, auch das Chloraurat eines Cholinaldehydhydrats würde noch $43,0\%$ Au verlangen). Somit dürfte dem Muscarin in Form des Chlorhydrats ein Molekulargewicht von über 200 zukommen, während einem Chlorhydrat des Cholinaldehyds 137 entspricht.

Nach den bisherigen Befunden, die aber kein einheitliches Präparat betreffen, dürfte Muscarin zerfließliche Kristalle bilden, die sich leicht und mit alkalischer Reaktion in Wasser, auch in Alkohol, nicht in Äther lösen. Gegen Alkaloidfällungsmittel verhält es sich wie Cholin.

Pharmakologische Eigenschaften. Es ist fraglich, ob alle beschriebenen Wirkungen dem Fliegenpilzmuscarin selbst und in dem angegebenen Ausmaße zukommen, da die verwendeten Präparate nicht frei von Nebenbestandteilen waren.

Die Hauptwirkung des Muscarins ist die Reizung des Vagus, wodurch das Herz im erschlafften, erweiterten (diastolischen) Zustand zum Stillstand kommt. Es ist ein parasymphathisches Reizgift und als solches ein ausgesprochener Antagonist zum Atropin, das die gleichen Nervenendigungen lähmt. Man gibt daher auch Atropin bei Vergiftungen mit Fliegenpilz, da man damit die lebensbedrohenden Herzwirkungen am sichersten parieren kann. Doch sind die Erscheinungen bei Fliegenpilzvergiftungen nicht selten wesentlich von der Muscarinvergiftung verschieden und eher atropinähnlich (s. oben). Meist äußern sie sich in krampfartigen Schmerzen im Bauch, Magen- und Darmbeschwerden, Diarrhoe, verlangsamtem Puls, verengte Pupille.

Die Muscarinwirkung auf den Herzvagus wird durch Atropingaben wieder aufgehoben; sie entspricht also ganz der elektrischen Reizung. Ebenso wird die Myosis durch Atropin aufgehoben. Muscarin wirkt ähnlich wie Pilocarpin sekretionfördernd (Speichel, Schweiß).

Nach H. King enthält 1 kg frischer Pilze nur ca 0,015 g Muscarin. Das reine Muscarin ist außerordentlich wirksam. Schon 0,05 mg genügen, um das Froschherz bei subkutaner Injektion still zu stellen.

Nach A. J. Ewins ist der Äthyläther des Cholins dem Muscarin in der Wirkung noch ähnlicher als der Ester der salpetrigen Säure.

Weiteres Vorkommen von Muscarin oder diesem ähnlichen (ähnlich wirkenden) Basen. Nach R. Boehm¹ sind ähnlich wirkende Basen auch im Pantherschwamm (*Amanita pantherina*) und im Hexenpilz (*Boletus luridus*) vorhanden. Im Satanspilz (*Boletus satanas*) fand F. Utz²

1) R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 19. 60 (1885).

2) F. Utz, Apothek.-Zeitg. 20. 993 (1905).

eine Verbindung, die er Boletin nannte und die der Darstellung nach in die gleiche Gruppe gehören müßte. Ford und Sherrick¹ gaben für verschiedene Boletusarten Toxine an und ein mit Muscarin vielleicht identisches Gift in *Clitocybe deabata*. Muscarin soll auch die Gattung *Inocybe* aufweisen.²

Eine Reihe von Autoren³ fanden bei *Amanita phalloides*, dem giftigsten Waldpilz (Knollenblätterschwamm), ein thermolabiles Hämolyysin (das Phallin von R. Kobert, 1908) und ein hitzebeständiges, muscarin-ähnliches Alkaloid.

Ein nicht bestätigtes und wenig wahrscheinliches Vorkommen von Muscarin ist von Marino-Zuco und Vignolo⁴ für die Blüten und Früchte des indischen Hanfs (*Cannabis indica*) angegeben worden.

Muscarin wollen mehrere Forscher auch in cholinhaltigen, durch Pilze verdorbenen Materialien (z. B. feuchten Matéblättern) gefunden haben. L. Brieger⁵ wollte es aus faulem Dorschfleisch und faulem Leim isoliert haben.

Aliphatische Aminosäuren und deren Derivate. Glykokoll-Betain.

Glykokoll (Leimsüß, Glycin), Aminoessigsäure, $C_2H_5NO_2$, $[CH_2 \cdot (NH_2) \cdot COOH]$, wurde 1820 von Braconnot bei der hydrolytischen Spaltung von Leim entdeckt.

Es ist das einfachste primäre Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe und das einzige optisch inaktive (kein asymmetrisches C-Atom). Reich an Glykokoll sind die tierischen Proteide vom Typus des Seidenfibroins und des Leims.⁶ Die Pflanzenproteine sind, soweit untersucht, als sehr arm an dieser Aminosäure gefunden worden. Einzelnen, wie den Gliadinen, Hordein, Weizengliadin, Zein, fehlt es gänzlich, ebenso dem tierischen Casein, Serum- und Eieralbumin. Frei ist es in Pflanzen erst ein einziges Mal (Zuckerrohr, Shorey 1897) nachgewiesen worden. Es kommt in den Muskeln wirbelloser Tiere vor und in kleinen Mengen wohl auch in den normalen Körperflüssigkeiten der höheren Tiere (Harn, Blut). In pathologischen Fällen ist die Ausscheidung durch den Harn vermehrt. Im Harn tritt es regelmäßig gepaart mit Benzoesäure als Hippursäure (Liebig 1829) auf; besonders im Harn der Pflanzenfresser, Pferde, Rinder,

1) W. W. Ford u. Sherrick, Journ. Pharm. exp. Therap. **2**, 547 (1911).

2) C. Fahrig, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **88**, 227 (1920).

3) F. Rabe, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. **9**, 352 (1911). — Radais und A. Sartory, Compt. rend. de l'Acad. **153**, 1527 (1911). — R. Kobert, Münch. med. Wochschr. **64**, 1041 (1917). — E. Harmsen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **50**, 361 (1901). W. S. Carter, Amer. Journ. Physiol. **5**, 158 (1901).

4) F. Marino-Zuco u. G. Vignolo, Gazz. chim. ital. **25**, 262 (1895).

5) L. Brieger, Ptomaine I. **48** (1885).

6) Gelatine enthält nach H. D. Dakin (1920) 25,5% Glykokoll, Seidenfibroin nach E. Fischer und Skita 36% Glykokoll.

Schafe.¹ Die bei der Darmfäulnis von Eiweißstoffen entstehende Phenyl-essigsäure wird mit Glykokoll gepaart als Phenacetursäure ausgeschieden. Eine Reihe körperfremder aromatischer Säuren werden in analoger Weise durch Kupplung mit Glykokoll entgiftet. Dieser Vorgang ist der Bildung von Methylierungsprodukten (siehe Pyridin) verwandt. Normale Paarlinge des Glykokolls sind die Gallensäuren, Glykocholsäure und Glykcholeinsäure.

Glykokoll bildet große, in Wasser leicht lösliche Säulen von süßem Geschmack. Mit festem Baryt erhitzt, zerfällt es in Kohlensäure und Methylamin. Künstlich ist es aus Chloressigsäure und Ammoniak gewinnbar (oder nach verwandten Methoden). Zur Gewinnung eignet sich auch die hydrolytische Aufspaltung von Hippursäure (aus Rinderharn) oder von Seidenabfällen bzw. Gelatine. Die Abscheidung erfolgt am zweckmäßigsten in Form des in Alkohol schwer löslichen Chlorhydrats des Glykokolläthylesters (Trennung von andern Aminosäuren in Eiweißhydrolysaten).

Die Aminosäuren sind pharmakodynamisch ohne irgendwelche Wirkung.² Auch der eben genannte Äthylester ist wenig wirksam. Die Ester gleichen im allgemeinen in der Wirkung den Aminen, sind aber schwächer.³ Bei den komplizierter gebauten Alkaloidestern findet man ein ähnliches Verhältnis. Die ihnen entsprechende Carbonsäure ist wenig oder ganz unwirksam (z. B. Arecaidin).

Sarkosin, N-Methylglykokoll, $C_3H_7NO_2$, $[CH_2 \cdot (NH \cdot CH_3) \cdot COOH]$, wurde 1847 von Liebig durch Kochen von Kreatin mit Baryt erhalten. Es ist als solches weder im Pflanzen-, noch im Tierreich angetroffen worden. Es entsteht auch beim Kochen von Caffein mit Baryt. Nach E. Fischer und M. Bergmann⁴ kann es aus Glykokoll über die p-Toluolsulfoverbindung durch Methylieren mit Jodmethyl gewonnen werden. Sarkosin ist leicht in Wasser, schwer in Alkohol löslich. Es bildet gut kristallisierende, aber meist leicht lösliche Derivate.

Betain, Glykokollbetain, (Lycin, Oxyneurin), $C_5H_{11}NO_2 + H_2O$,
 $CH_2 \cdot N(CH_3)_3$
 $\begin{array}{c} | \\ C=O \\ | \\ O \end{array}$, im Jahre 1863 zuerst nachgewiesen worden in Lycium

1) Über die Glykokollbildung im tierischen Organismus besteht eine reiche Literatur, s. bes. E. Abderhalden u. P. Hirsch, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **78**, 292 (1912). — F. Knoop, ebd. **89**, 151 (1914). — A. A. Epstein u. S. Bookmann, *Journ. Biol. Chem.* **10**, 353 (1911). — **13**, 117 (1912). — G. Embden u. E. Schmitz, *Biochem. Zeitschr.* **39**, 393 (1912). — E. Friedmann u. Tachau, ebd. **35**, 88 (1911). — Sassa, ebd. **59**, 353 (1914).

2) Über Wirkungen auf Blutgefäße und glatte Muskulatur haben Angaben gemacht: H. Fredericq, *Compt. rend. soc. biol.* **87**, 373 (1922). — H. Fredericq u. L. Brouha, ebd. **89**, 665 (1923). — L. Brouha, ebd. **92**, 202 (1925).

3) M. Arai, *Biochem. Zeitschr.* **136**, 203 (1923).

4) E. Fischer u. Bergmann, *Annal. d. Chem.* **398**, 96 (1913).

barbarum (Husemann und Marmé, Lycin), wurde bekannter und auch von Interesse für die Rübenzuckerfabrikation seit der Entdeckung seines Vorkommens in der Zuckerrübe, *Beta vulgaris* (C. Scheibler 1866). Es ist in zahlreichen Pflanzen verschiedener Familien nachgewiesen worden, in den verschiedensten Organen derselben, auch bei Pilzen (Mutterkorn, Champignon, Fliegenpilz). Es fehlt aber bei vielen, wahrscheinlich den meisten Pflanzen und ist also nicht von allgemeiner Verbreitung. Daß es das Cholin in Phosphatiden vertreten könne, ist nicht anzunehmen (s. Lecithinbasen).

In tierischen Organen ist es zuerst von L. Brieger¹ und zwar aus Extrakten der Miesmuschel (*Mytilus edulis*) isoliert worden. Seitdem ist es sehr häufig bei Weichtieren, Fischen, bei Säugetieren aber bisher einzig in der Ochsenniere gefunden worden.²

Bezüglich des Vorkommens in höheren Pflanzen läßt sich sagen, daß das Glykokollbetain, ganz ähnlich wie die beiden andern ebenfalls oft nachgewiesenen Betaine Trigonellin und Stachydrin, in manchen Pflanzenfamilien häufiger und dann besonders in sehr nahe verwandten Pflanzen angetroffen wird; daß aber auch nahe Verwandte betainführender Pflanzen betainfrei befunden werden und daß man das Auftreten der Betaine am besten als ein sporadisches bezeichnen kann. V. Stanék³ fand das Betain in allen untersuchten Chenopodiaceen, dagegen fand er es nicht in einer Anzahl Pflanzen anderer Familien. Betainführende Familien sind z. B.: Solanaceen (Bocksdorn, Kartoffel, Tabak), Compositen (*Artemisia*, *Helianthus*), Leguminosen (*Vicia*, *Lens*, *Lathyrus*, *Cicer*), Gramineen (Roggen, Hafer, Reis, Gerste, Weizen). Während man früher stets nur eines der verbreiteten Betaine auffand, sind in den Untersuchungen von E. Schulze und G. Trier auch mehrere Betaine nebeneinander nachgewiesen worden. Auf dieses gleichzeitige Vorkommen sehr kleiner Mengen verschiedener Betaine deutet auch die Erscheinung, daß früher im Reis kein Betain gefunden wurde, Untersuchungen mit großen Mengen Ausgangsmaterials⁴ aber Präparate isolieren ließen, die auf ein Gemisch der verbreitetsten Betaine hindeuten.

Das Glykokollbetain bildet in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche, süß schmeckende Kristalle. Reagiert neutral, optisch und physiologisch indifferent. Ein Molekül Wasser geht beim Erwärmen auf 100°

1) L. Brieger, Ptomaine III. 77 (1886). — D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. 74. 67 (1921). — Das von Brieger noch angegebene Mytilotoxin, $C_6H_{16}NO_2$, welches das spezifische Gift der Miesmuschel sein sollte, wurde von Ackermann und früher schon von J. Thesen (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 47. 311, 1902) nicht wiedergefunden. Das Mytilotoxin gibt ein Chloraurat F. 182°, mit Kalilauge erhitzt entsteht $N(CH_3)_3$.

2) K. Bebeschin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72. 380 (1911).

3) V. Stanék u. K. Domin, Zeitschr. f. Zuckerind. in Böhmen 34. 297 (1910).

4) F. Hofmeister u. M. Tanaka, Biochem. Zeitschr. 103. 218 (1920).

weg. Der wasserfreien Verbindung gibt man die Formel eines Anhydrids (s. oben). Die Bezeichnung „Betain“ ist auf alle Verbindungen übertragen worden, in denen man derartige Anhydridbildungen zwischen Carboxyl- und Ammoniumgruppe annimmt.

Die Gewinnung des Betains geschieht am besten aus Melasse-schlempe.¹ Die Ausbeute beträgt 10 — 12 % des Gewichts der Schlempe.

Künstlich kann Glykokollbetain gewonnen werden aus Monochlor-essigsäure und Trimethylamin², bzw. aus Chloressigsäuremethylester und Dimethylamin, sowie Erhitzen des gebildeten Dimethylaminoessigsäuremethylesters auf 200°.³ Umgekehrt läßt sich Betain durch Erhitzen in den isomeren Ester der Diaminosäure verwandeln. Die Methylierung von Glykokoll zum Betain mit Jodmethyl und Alkali wurde zuerst von P. Grieß⁴ ausgeführt. Das Betain entsteht auch durch Oxydation von Cholin mit Chromsäure oder Permanganat (Liebreich, l. c.).

Glykokollbetain gibt mit vielen Basenfällungsmitteln (Phosphorwolframsäure, Sublimat) schwer lösliche Fällungen. Zum Nachweis verwendet man gewöhnlich das salzsaure Salz, das Goldsalz, Platinsalz und Pikrat.

Das salzsaure Salz, $C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl$, ist in Wasser spielend löslich, fast unlöslich in kaltem Alkohol. F. um 248° (243 bis 250°). Es dient auch als Ersatz der Salzsäure in der Maßanalyse und in der Pharmazie (Acidol).

Das Goldsalz ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich. In der Literatur sind verschiedene Salze angegeben worden⁵, die sich im Aussehen, Goldgehalt und Schmelzpunkt unterscheiden. Es wurden Schmelzpunkte von 200° bis 250° angegeben. Das normale Chloraurat $C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ mit 43,14 % Au schmilzt bei raschem Erhitzen gegen 240° unter Zersetzung. Man erhält es am besten, wenn man die Lösung des salzsauren Salzes bei Gegenwart von etwas Salzsäure mit starker Goldchloridlösung ausfällt. Der im ersten Augenblick amorphe Niederschlag verwandelt sich schnell in stark glänzende, quadratisch begrenzte Blättchen, die abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure ausgewaschen und einen Tag über Schwefelsäure getrocknet werden.

1) F. Ehrlich, D. R. P. 157. 173 (1904). — Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 2409 (1912). — S. a. H. Stoltzenberg, ebd. **45**. 2248 (1912). — **46**. 557 (1913). — D. R. P. 243. 332. — Zentralbl. f. Zuckerind. **22**. Nr. 5 (1913). — K. Urban, Zeitschr. f. Zuckerind. in Böhmen **37**. 339 (1913). — G. Roeder, Ber. d. d. Chem. Ges. **46**. 3724 (1913).

2) O. Liebreich, ebd. **2**. 13, 197 (1869). — **3**. 161 (1870).

3) R. Willstätter, ebd. **35**. 603 (1902).

4) P. Grieß, ebd. **6**. 586 (1873). — **8**. 1406 (1875).

5) Über abnormale Chloraurate des Betains siehe E. Fischer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **35**. 1593 (1902). — R. Willstätter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **35**. 2706 (1902). — H. Stoltzenberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **92**. 445 (1914).

Auch das Platinsalz ist in verschiedenen Formen beschrieben worden.¹ Eine von mir mehrfach beobachtete Umwandlung der wasserfreien in die kristallwasserreichste Form scheint für das Betain charakteristisch zu sein.² Man fällt das in warmem 95 proz. Alkohol gelöste salzsaure Betain mit alkoholischer Platinchloridlösung. Der Niederschlag wird aus Wasser umkristallisiert. Ich erhielt nun in mehreren Fällen erst rote wasserfreie Nadeln, die nach kurzer oder längerer Zeit sich in der Mutterlauge in die von Willstätter beschriebenen rhombenförmigen Täfelchen umwandelten. Die letzteren enthalten 4 Moleküle Kristallwasser, die schon an der Luft nach und nach abgegeben werden; die Kristalle verwittern. Für 4 Moleküle Wasser berechnet sich 10,07 % Gewichtsverlust. Diese Umwandlung allein ist charakteristisch, denn Platinsalze mit 4 Molekülen Kristallwasser sind nicht selten (Stachydrin, Trigonellin, Guvacin usw.).

Das Betainpikrat schmilzt bei 180 bis 182°. Suzuki³ und Odake³ beschreiben zwei Nitrate: $(C_5H_{11}NO_2)_2 \cdot HNO_3$, F. 215 bis 220°, Prismen aus heißem Alkohol; $C_5H_{11}NO_2 \cdot HNO_3$ mit überschüssiger Salpetersäure gebildet. Schwach hygroskopische Tafeln. F. 120°. Beide Salze liefern das gleiche Pikrat.

Nach D. Ackermann⁴ wird Glykokollbetain im Gegensatz zu Stachydrin und zu einer Reihe künstlicher Betaine bei der Fäulniß unter Bildung von Trimethylamin zersetzt.

Aus ihren Versuchen über Düngung mit Betain schlossen Andrlík und Staněk⁵, daß es im Boden durch Bakterien zersetzt werde. A. Koch und A. Oelsner⁶ fanden im Melasseschlempedünger „Guanol“ neben Kahmpilzen und Trimethylamin-bildenden Mikroben eine als Betainobakter α bezeichnete Bakterienform, die allen N des Betains als Ammoniak abspaltet und einen kleinen Teil davon für sich verwertet. Außerdem entstehen: Kohlensäure, Methylalkohol, Ameisensäure und etwas Essigsäure.

Effront⁷ gab an, daß, wie die Aminosäuren, auch Betain bei der Gärung zerfalle, unter Bildung von Trimethylamin und Essigsäure. Nach Staněk und Miškovský⁸ können Hefen den Betainstickstoff nicht ver-

1) O. Liebreich, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **3**. 162 (1870). — E. Jahns, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **26**. 1495 (1893). — R. Willstätter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **35**. 598 (1902).

2) G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**. 381 (1913).

3) U. Suzuki und S. Odake, Journ. Agric. Tokio. **5**. 1 (1913).

4) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **64**. 44 (1914).

5) Andrlík und Staněk, Zeitschr. f. Zuckerind. in Böhmen. **28**. 291 (1904).

6) A. Koch und A. Oelsner, Biochem. Zeitschr. **94**. 139 (1919).

7) Effront, Monit. scient. (4) **23**. I. 145 (1909). — Compt. rend. de l'Acad. des sciences. **148**. 238 (1809).

8) V. Staněk und O. Miškovský, Zeitschr. f. d. ges. Brauw. **30**. 556 (1907). — Zeitschr. f. Zuckerind. in Böhmen. **32**. 583 (1908).

werten. Ausführliche Untersuchungen über das Verhalten der Mikroben zu Betain liegen jetzt von F. Ehrlich und F. Lange¹ vor.

Es wurde bestätigt, daß es von Kulturhefen, sowohl Brennerei-, wie Bier- und Weinhefen, nicht angegriffen wird. Daß speziell Brennereiheden das Betain unverändert lassen, kann ja auch aus dem Umstand geschlossen werden, daß das Betain noch in der Gärungsmelasseschlempe auftritt und aus dieser wie aus der mit Strontian entzuckerten gewonnen werden kann. Dagegen wird Betain leicht und ausgiebig assimiliert in Gegenwart von Zucker oder Äthylalkohol als Kohlenstoffnährmaterial von hantbildenden Kahlmhefen, wie *Willia anomala* und vielen Schimmelpilzen wie *Penicillium glaucum*, *Aspergillus niger* usw.

Bei der Assimilation durch die Mikroorganismen findet eine Desamidierung und ein weitgehender Abbau des Betains hauptsächlich zu Säuren statt. Unter den Abbauprodukten ist besonders bemerkenswert die Glykolsäure, die beim Wachstum der Kahlmhefe *Willia anomala* auf Betainlösungen isoliert werden konnte, die sich aber als Zwischenprodukt des weitergehenden Abbaus wahrscheinlich stets bei der Einwirkung von Mikroorganismen auf Betainlösungen bildet. Der Nachweis der Glykolsäure gelingt besonders bei Anwendung von Weingeist als Kohlenstoffquelle; verwendet man Zucker, so hat man mit der Schwierigkeit der Trennung der Glykolsäure von der Bernsteinsäure zu rechnen.

Die Verwertung des Betainstickstoffes durch Hefe- und Schimmelpilze geht in der Weise vor sich, daß aus dem Betain zunächst Trimethylamin und daraus weiterhin Ammoniak abgespalten wird. Beide Stickstoffverbindungen sind aber bei der Kultur der meisten Hefe- und Schimmelpilze auf Betain nicht nachweisbar, da sie nur intermediär entstehen und sofort nach der Abspaltung zusammen mit Zucker oder Alkohol von dem betreffenden Mikroorganismus auf Eiweiß verarbeitet werden, ähnlich wie dies früher für die Assimilation von Aminosäuren durch Hefe von F. Ehrlich gezeigt wurde.

Den Tierkörper können die Pflanzenbetaine (Glykokollbetain, Trigonellin,² Stachydrin³) unverändert passieren. Das Glykokollbetain, das allein in dieser Richtung mehrfach untersucht ist⁴, wird von Fleischfressern im Harn unverändert ausgeschieden, während Pflanzenfresser es

1) F. Ehrlich und F. Lange, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **46**. 2746 (1913). — Zeitschr. d. Vereins d. Deutsch. Zuckerind. **64**. 158 (1914).

2) A. Kohlrausch, Zentralbl. f. Physiol. **23**. 143 (1909). Über die teilweise Wiedergewinnung unveränderter Betaine des Alanins, Serins, der Glutaminsäure und der δ -Aminovaleriansäure aus dem Harn, siehe auch D. Ackermann und F. Kutscher, Zeitschr. f. Biologie. **72**. 177 (1920).

3) E. Schulze und G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **67**. 80 (1910).

4) K. Andriik, A. Velich und V. Staněk, Zentralbl. f. Physiol. **16**. 452 (1903). — Zeitschr. f. Zuckerind. **27** 161 (1903). — A. Velich und V. Staněk, ebenda. **29**. 14, 205 (1905). — W. Völtz, Arch. f. d. ges. Physiol. **116**. 307 (1907).

wenigstens zum Teil zersetzen. A. Kohlrausch (l. c.) konnte auch an Kaninchen verfüttertes Betain zum Teil aus dem Harn wiedergewinnen. In Form verfütterter Melasse oder von Rüben wird es aber völlig zersetzt.

Gegenüber chemischen Agentien ist Glykokollbetain sehr widerstandsfähig, besonders gegen Säuren. „Man kann es nach dem Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure bis auf 140° und selbst nach längerem Kochen mit Königswasser aus diesen Lösungen vollkommen unverändert zurückerhalten.“ (E. Ehrlich.) Über die Zersetzung des Betains bei der Behandlung mit Ätzkali und beim Erhitzen im Einschlußrohr siehe Staněk¹ und Albers.²

Betain ist auch in größeren Dosen völlig unschädlich. Man kann Hunden 5 g ohne Nachteile injizieren. Die von Waller³ beobachtete Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung im Injektionsversuch ist nur eine Funktion der wie freie Salzsäure wirkenden Säure im Betainchlorhydrat.⁴

Tritt das Glykokollbetain auch als Spaltungsprodukt zusammengesetzter Verbindungen auf? Sowohl Scheibler als Liebreich⁵ hatten angenommen, daß das Betain der Rüben und der Rübenmelasse sich nicht frei oder in Salzen vorfinde, sondern in einer festeren Verbindung, ähnlich wie das Cholin im Lecithin. Ebenso zweifelten Ritthausen und Weger⁶, daß sich das Betain in den Baumwollsamensamen fertig gebildet vorfinde. Daß das Betain tatsächlich in freier Form auftritt, zeigte E. Schulze⁷ in sorgfältigen Untersuchungen. Die vermeintliche Teilnahme von Betainen am Aufbau von Lecithinen konnte der Verf. aufklären, bzw. widerlegen.⁸

Die Frage nach dem Vorkommen von Betain abspaltenden Verbindungen ist neuerdings für Weichtiere aktuell geworden. D. Ackermann und seine Mitarbeiter⁹ fanden nämlich in den Extrakten des Moschuspolypts (*Eledone moschata*), der Seewalze (*Holothuria tubulosa*) und des Riesenkieselschwamms (*Geodia gigas*) neben Betain auch Betain abspaltende Verbindungen, Eledonin, Homoeledonin und Betainogen.

Eledonin, $C_{14}H_{30}N_2O_8$, wurde bei allen diesen Tieren gefunden. Als Goldsalz isoliert.

1) V. Staněk, Zeitschr. f. Zuckerind. in Böhmen. **27**. 479 (1903).

2) Albers, Chem.-Zeitg. **1913**. Nr. 149, 150.

3) A. D. Waller u. Mitarb., Proc. Roy. soc. **72**. 320, 345 (1903).

4) A. Velich, Zeitschr. f. Zuckerind. in Böhmen. **29**. 14 (1904).

5) C. Scheibler, Ber. d. d. chem. Ges. **3**. 159 (1870). — O. Liebreich, ebd. **3**. 161 (1870).

6) H. Ritthausen u. F. Weger, Journ. prakt. Chem. (2) **30**. 32 (1884).

7) E. Schulze, Landw. Versuchsstat. **46**. 23 (1896). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**. 140 (1891).

8) G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. **1912**. S. 81.

9) D. Ackermann, F. Holtz u. F. Kutscher, Zeitschr. f. Biol. **77**. 241 (1923). — **80**. 155 (1924). — D. Ackermann, F. Holtz u. H. Reinwein, ebd. **80**. 163 (1923). — **82**. 278 (1924).

Homoeledonin, $C_{16}H_{32}N_2O_8$, bei Eledone und Holothuria. Chloraurat F. 225—235°.

Das Betainogen aus Holothuria soll neben Betain Trimethylaminoheptylsäure als Spaltungsprodukt liefern. Die Zusammensetzung der Edelmetallsalze deutet auf ein isomeres Homoeledonin.

Alaninreihe. Alanin — Serin — Cystin.

Alanin, α -Aminopropionsäure, $C_3H_7NO_2$, $[CH_3 \cdot CHNH_2 \cdot COOH]$, von Schützenberger und Bourgeois 1875 unter den Spaltungsprodukten von Eiweißstoffen entdeckt, ist meist nur in untergeordneten Mengen gefunden worden. Reich an Alanin sind einige Prolamine (Zein ca. 10%, Kafirin 8%) und Gelatine 8,7%.¹ Freies Alanin ist bei höheren Pilzen nachgewiesen worden, so bei Cortinellus shiitake und Boletus edulis, in welchem letzteren C. Reuter (1912) racemisches Alanin als Hauptbestandteil der freien Aminosäuren fand.

Das natürliche l-Alanin² kristallisiert in verschiedenen Formen.³ Es löst sich gut in Wasser, nicht in Alkohol. Geschmack ziemlich stark süß. Synthetisch ist d, l-Alanin aus Acetaldehyd nach der Cyanhydrinmethode gewinnbar.

Das β -Alanin, β -Aminopropionsäure, $CH_2 \cdot (NH_2) \cdot CH_2 \cdot COOH$ ist ein Abbauprodukt der Asparaginsäure (s. d.).

Serin, β -Oxy- α -Aminopropionsäure, $C_3H_7NO_3$, $[CH_2OH \cdot CHNH_2 \cdot COOH]$, ein wahrscheinlich allgemein vorhandener Baustein der Proteine.

1) Seidenfibroin enthält bis 24% Alanin. In Gelatine ist früher nur 0,8% Alanin gefunden worden. Die bessere Ausbeute verdankt man der Butylalkoholmethode von H. D. Dakin [Biochem. Journ. 12. 290 (1918). — Journ. biol. Chem. 44. 499 (1920)].

2) Alanin ist in wässriger Lösung schwach rechtsdrehend. In salzsaurer Lösung ist $[\alpha]_D$ ca. +10°. Die Bestimmung der Konfiguration zeigte aber, daß es der l-Reihe angehört, ebenso wie Serin, Cystin, Asparaginsäure, Histidin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Dioxypyhenylalanin und wahrscheinlich alle natürlichen Aminosäuren, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen. Siehe E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. 203 (1923). — C. W. Clough, Journ. Chem. Soc. 113. 526 (1918). — K. Freudenberg, Ber. d. d. chem. Ges. 57. 1547 (1924). — P. Karrer, Helv. chim. Acta 6. 957 (1923). — P. Karrer, O. Schneider und A. P. Smirnoff, ebd. 7. 1042 (1924). — P. Karrer, W. Jäggi u. T. Takahashi, ebd. 8. 360 (1925). — W. Langenbeck, Ber. d. d. chem. Ges. 58. 227 (1925).

3) Dies gilt auch für Glykokoll. K. G. Falk u. K. Sugiura, Journ. Biol. Chem. 34. 29 (1918) haben für diese Aminosäuren Strukturisomeren angenommen. Sie sollten

sowohl in der Aminoform, wie in einer betainartigen Form, $\begin{array}{c} \diagup \text{CO} \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{O} \\ \diagdown \text{NH}_2 \diagup \end{array}$, vorkommen.

Diese Isomeren sollten vitaminische Wirkungen der einzelnen Formen erklären. Diese Anschauungen sind aber als irrtümlich erkannt worden und nach H. Biltz u. H. Paetzold, Ber. d. d. chem. Ges. 55. 1066 (1922) bestehen auch keine isomere Formen des Glykokolls (und des Alanins).

In freier Form in Pflanzen noch nicht nachgewiesen, ist auch schwierig zu isolieren. Die Ausbeuten bei Eiweißhydrolysen erlauben nur ein angenähertes Bild der tatsächlich vorhandenen Mengen zu geben. Aus Seidenleim, worin es von E. Cramer (1865) entdeckt wurde, kann man 5–6% erhalten, aus Fibroin 1–2%. Schwach süß schmeckende Prismen, in 3–4 Teilen Wasser löslich. Die natürliche l-Form ist schwach linksdrehend, in salzsaurer Lösung rechtsdrehend. Synthese aus Chloracetal.¹ Bei der Fäulnis unter Luftabschluß geht eine Serinlösung teilweise in Colamin über (Decarboxylierung).²

Cystin, α -Diamino- β -disulfo-dimilchsäure, $C_6H_{12}N_2O_4S_2$, entdeckt in Blasensteinen 1810 von Wollaston, seit 1890 als Spaltungsprodukt von Eiweißstoffen erkannt. Besonders reichlich in den tierischen Keratinen³ auftretend. Im freien Zustand in Pflanzenextrakten noch nicht nachgewiesen, dagegen wiederholt bei der Hydrolyse von pflanzlichen Proteinen; im Eiweiß der Kartoffelknolle z. B. zu 4,4%, reichlich im Eiweiß des Milchsafte des javanischen Giftbaums (*Antiaris toxicaria*). Farblose Tafeln, in Wasser und Alkohol kaum löslich, löslich in Alkalien und starken Säuren. Linksdrehend. Bei der Reduktion entsteht leicht das Cystein, α -Amino- β -sulfo-milchsäure, $CH_2 \cdot SH \cdot CHNH_2 \cdot COOH$, das schwefelhaltige Analogon des Serins. Es tritt als sekundäres Abbauprodukt auch bei Eiweißhydrolysen auf. Synthese aus Serin⁴, aus α -Amino- β -chlorpropionsäure.⁵ Im Harn tritt Cystin bei einer als Cystinurie bezeichneten Stoffwechselkrankheit auf. Daneben treten oft andere Aminoverbindungen (Diamine) auf. Bei der Darmfäulnis entsteht aus Cystin Schwefelwasserstoff, Mercaptan. Die Frage, ob aller Schwefel der Proteine als Cystin vorliegt, ist noch nicht endgültig entschieden. Die gelegentlich angegebene Thiomilchsäure, sowie Mercaptane erwiesen sich als sekundär aus Cystin, bzw. Cystein gebildet.⁶

Das Decarboxylierungsprodukt des Cysteins, β -Aminoäthylmercaptan⁷, $CH_2(NH_2) \cdot CH_2 \cdot SH$, ist bisher nicht natürlich aufgefunden worden. Für

1) H. Leuchs u. W. Geiger, Ber. d. d. chem. Ges. **39**. 2644 (1906).

2) F. F. Nord, Biochem. Zeitschr. **95**. 281 (1919).

3) Rinderhorn enthält etwa 7% Cystin, Menschenhaare bis 14%.

4) E. Erlenmeyer jun., Ber. d. d. chem. Ges. **36**. 2720 (1903).

5) E. Fischer u. K. Raske, ebd. **41**. 893 (1908).

6) Nach C. Th. Mörner entsteht bei der Behandlung von Eiweißstoffen mit Salpetersäure Methylsulfosäure, die nicht dem Cystinkomplex entstamme. Über das Cystin enthaltende Glutathion s. bei Säureamide. Spezifische schwefelhaltige Basen sind sehr selten (s. Ergothionin, Senföle, Senföglukoside, Adenylthiomethylpentose. Nichtexistenz der schwefelhaltigen Base aus Maikäfern s. bei Tyramin).

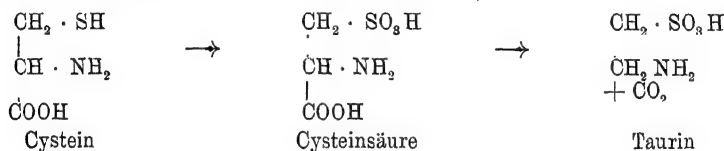
7) Synthese s. S. Gabriel, Ber. d. d. chem. Ges. **22**. 1138 (1889). — **24**. 1112 (1891). — **31**. 2837 (1898).

seine intermediäre Bildung spricht das normale Auftreten der ihm entsprechenden Sulfosäure, des Taurins.

Taurin, Aminoäthan-sulfosäure, $C_2H_7NSO_3$, von Tiedemann und Gmelin 1827 entdeckt, ist ein Bestandteil der Taurocholsäure. Es kommt im Fleischextrakt frei vor, ebenso in den Extrakten vieler, besonders kaltblütiger Tiere (Austern, Echinodermen, Fischrogen usw.).

Taurin bildet große tetragonale Säulen oder monokline Prismen. Löst sich gut in Wasser, wenig in Alkohol, nicht in Äther. Es reagiert in verdünnter Lösung neutral, wird nicht durch Metallsalze oder Basen- CH_2-SO_2 fällungsmittel gefällt, bildet aber auch keine Salze mit $\begin{array}{c} | \\ CH-NH_2 \\ | \\ >O \end{array}$ Alkalien. Wahrscheinlich kommt ihm die Konstitution eines betainähnlichen inneren Salzes zu. Durch Methylierung des Taurins hat schon Brieger¹ ein Taurobetain dargestellt.

Der Weg vom Cystin zum Taurin geht mit künstlichen Mitteln über die Cysteinsäure, die durch Oxydation von Cystin oder Cystein mit Brom entsteht und die beim Erhitzen mit Wasser im Einschlußrohr Kohlensäure abspaltet. Dadurch war auch die langumstrittene Frage der Konstitution des Cystins und Cysteins gelöst.²



Höhere aliphatische Aminosäuren und Amine.

α -Aminobuttersäure, $C_4H_9NO_2$, $[CH_3 \cdot CH_2 \cdot CHNH_2 \cdot COOH]$. Über das natürliche Auftreten s. S. 45. Auf das Vorkommen der rechtsdrehenden normalen Säure deutete auch die Tatsache, daß diese Verbindung von Hefe leichter angegriffen wird wie die l-Form.³ Feine Blättchen. F. 313° (unter Zersetzung).

γ -Aminobuttersäure, $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, entsteht aus Glutaminsäure bei der Fäulnis, scheint aber kein regelmäßiges Abbauprodukt derselben zu sein.⁴ Blättchen. F. 183—184°. In Wasser leicht löslich. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt entsteht das innere An-

1) L. Brieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7. 39 (1882).

2) E. Friedmann, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 3. 1 (1902).

3) E. Abderhalden u. Mitarb., Zeitschr. f. physiol. Chem. 72. 24 (1911). — Über die Synthese s. Curtius, Ber. d. d. chem. Ges. 55. 1543 (1922).

4) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. 265 (1910). — E. Abderhalden, G. Fromme u. P. Hirsch, ebd. 85. 131 (1913). — Synthese: E. Abderhalden u. K. Kautzsch, ebd. 81. 294 (1912). — Th. Curtius u. W. Hechtenberg, Journ. prakt. Chem. 105. 319 (1923).

hydrid, das Pyrrolidon, C_4H_7NO , $NH \begin{array}{l} \diagup CH_2 \cdot CH_2 \\ \diagdown CO \quad | \\ \quad CH_2 \end{array}$.

Valin, α -Aminoisovaleriansäure, $C_5H_{11}NO_2$, $[(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHNH_2 \cdot COOH]$, von E. v. Gorup-Besanez 1856 zuerst aus Pancreas, von Schützenberger 1879 bei der Barytspaltung von Eiweißstoffen erhalten, ist ein ständiges Hydrolysenprodukt der Proteine. Mehrfach wurde es frei in Keimpflanzen gefunden (E. Schulze). Die Ausbeuten aus Eiweißstoffen sind meist gering. Verhältnismäßig reich sind Keratinsubstanzen (4—6%). Im Protein der Leinsamen 12,7%. Ganz schwach süß und zugleich bitter schmeckende Blättchen. In 11 Teilen Wasser löslich. Rechtsdrehend.

Die normale α -Aminovaleriansäure ist noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen, begleitet aber vielleicht das Valin.¹

δ -Aminovaleriansäure, $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, ist ein Produkt der Eiweißfäulnis (E. u. H. Salkowski 1883). Die Muttersubstanzen sind Arginin und Prolin. Arginin wird durch Fäulnisbakterien bei Gegenwart von Glukose über Ornithin zu δ -Aminovaleriansäure und Putrescin abgebaut². Die Bildung aus Prolin entspricht einer Ringspaltung unter Reduktion.³ Perlmutterglänzende Blättchen. F. 157°. In Wasser leicht, in Alkohol fast unlöslich. Geschmack adstringierend.

Butylamine. $C_4H_{11}N$. Von den 4 isomeren Butylaminen ist das Isobutylamin, $(CH_3)_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, von größtem Interesse. Es ist, wie seine Konstitution schon vermuten läßt und wie C. Neuberg und L. Karczag⁴ zeigen konnten ein Fäulnisprodukt des Valins. Daß ein ähnlicher Abbauprozess auch bei höheren Pflanzen sich vollziehen dürfte, zeigt die Fixierung des Isobutylamins in den Säureamiden Fagaramid und Spilanthol (s. d.). Das Isobutylamin bildet eine mit Wasser mischbare Flüssigkeit, die bei 68—69° siedet.

Von den andern Butylaminen kommt das tertiäre $(CH_3)_3C \cdot NH_2$ in der Natur nicht vor, die andern sind selbst nicht sicher nachgewiesen⁵, doch sind ihnen nachstehende Senföle (s. d.) bekannt, die so leicht in Amine übergehen können, daß auch mit deren Auftreten, wenigstens in den betreffenden Pflanzen gerechnet werden könnte. Dem sekundären

1) Foreman, Biochem. Zeitschr. **56**. 1 (1913). — E. Abderhalden u. Weil, Zeitschr. f. physiol. Chem. **84**. 39 (1913).

2) D. Ackermann, ebd. **56**. 305 (1908).

3) C. Neuberg Biochem. Zeitschr. **37**. 490 (1911), s. a. D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **57**. 104 (1911).

4) C. Neuberg u. L. Karczag, Biochem. Zeitschr. **18**. 434 (1909).

5) A. Gautier u. L. Mourgues, Compt. rend. de l'acad. **107**. 110, 254, 626 (1889), haben n-Butylamin unter den flüchtigen Bestandteilen des Lebertrans angegeben. Doch war ihr Platinat leicht löslich, während das des n-Butylamins schwer löslich ist. n-Butylamin siedet bei 75,5°.

Butylamin (C_2H_5) · (CH_3) · CH · NH_2 entspricht das Senföl des Löffelkrauts. Dem normalen Butylamin CH_3 · CH_2 · CH_2 · CH_2 · NH_2 das ungesättigte Crotonylsenföl. Als Muttersubstanz der normalen Verbindung kommt die δ -Aminovaleriansäure, bzw. deren Muttersubstanzen in Betracht (s. o.). Über isomere α -Aminovaleriansäuren ist noch nichts Sicheres bekannt, während von der nächst höheren Reihe, den Leucinen alle 3 Aminosäuren bereits nachgewiesen sind, die in ihrer Struktur den 3 biochemisch interessierenden Butylaminen analog sind.

Von diesen „Leucinen“ der Formel $C_6H_{13}NO_2$ ist das Leucin oder α -Aminoisobutylessigsäure eines der quantitativ vorherrschenden und niemals fehlenden Bausteine der Proteine. Es wurde schon 1818 von J. L. Proust aus faulem Käse isoliert. Im Pflanzenreich zuerst in Chenopodiumarten gefunden (Chenopodin); von v. Gorup-Besanez 1874 aus Wickenkeimlingen isoliert und mit dem Leucin aus Proteinen identifiziert. Als Spaltungsprodukt der Proteine seit 1849 erkannt (Bopp). Frei in vielen Keimpflanzen, in Knollen, Blütenknospen, auch in niederen und höheren Pilzen. Ebenso vielfach in tierischen Organen aufgefunden, doch ist es hier wahrscheinlich öfters erst durch autolytische Prozesse in Freiheit gesetzt worden. Leucin bildet atlasglänzende, sich fettig anfühlende Blättchen. Sublimiert beim vorsichtigen Erhitzen, ohne zu schmelzen. F. 295° unter Zersetzung. In Wasser schwer löslich; die wässrige Lösung ist linksdrehend; die natürliche Form wird daher als l-Leucin bezeichnet, in saurer oder alkalischer Lösung dagegen rechtsdrehend.

d, l-Leucin ist von E. Schulze und A. Likiernik¹ aus Isovaleraldehyd nach der Cyanhydrinsynthese künstlich dargestellt worden.

Isoleucin, α -Aminomethyläthylpropionsäure, (CH_3) · (C_2H_5) · CH · CH · (NH_2) · COOH. Entdeckt von F. Ehrlich (1903), ist ebenfalls ein Eiweißspaltungsprodukt. Wurde bei der Hydrolyse von Bakterieneiweiß, Eiweiß der Lupinensamen gefunden; frei in der Rübenmelasse, in Keimpflanzen. Bildet glänzende Blättchen, F. 280° . In Wasser leichter löslich wie Leucin. Rechtsdrehend.

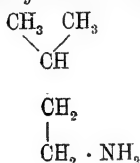
Ein drittes isomeres Leucin ist von Abderhalden und Weil² bei der Hydrolyse von Proteinen der Nervensubstanz gefunden worden. Es ist mit α -Aminocaprinsäure, CH_3 · CH_2 · CH_2 · CH_2 · CH(NH_2) · COOH, identisch befunden und Caprin genannt worden. Glänzende, schuppenförmige Blättchen; schwer löslich in Wasser und Alkohol. Sintert bei 275 – 280° . Schwach rechtsdrehend.

1) E. Schulze u. A. Likiernik, Ber. d. d. chem. Ges. **24**. 669 (1891). — **25**. 56 (1892). — H. Limpricht, Annal. d. Chem. **94**. 243 (1855). — E. Erlenmeyer jun. u. J. Kunlin, ebd. **316**. 145 (1901).

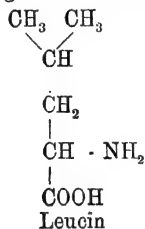
2) E. Abderhalden u. A. Weil, Zeitschr. f. physiol. Chem. **81**. 207 (1912). — **84**. 39 — **86**. 454 — **88**. 272 (1913).

Die den Leucinen entsprechenden Gärungsalkohole sind alle bekannt. Der Isoamylalkohol oder Gärungsamylalkohol ist der Hauptbestandteil des Fuselöls; er entstammt dem Leucin. Der d-Amylalkohol (opt. akt., linksdrehend) entspricht dem Isoleucin; schon seit 1855 (L. Pasteur) bekannt. Der normale Amylalkohol, wahrscheinlich aus dem Caprin gebildet¹, ist ebenfalls ein Bestandteil der Fuselöle.²

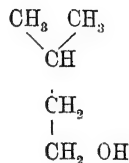
Dagegen ist bisher einzig das dem Leucin entsprechende Amin, das Isoamylamin natürlich aufgefunden worden.



Isoamylamin



Leucin



Isoamylalkohol

Isoamylamin, $\text{C}_5 \text{H}_{13} \text{N}$, ist ein häufig beobachtetes Fäulnisprodukt. In höheren Pflanzen wurde es von Ciamician und Ravenna³ (grüne Tabakblätter) gefunden. Auch im Stoffwechsel höherer Pilze tritt es auf; bei *Boletus edulis* war es vielleicht erst bei der Autolyse entstanden.⁴ Es ist eines der (schwach) wirksamen proteinogenen Amine des Mutterkorns.⁵

Es entsteht bei der Destillation und bei der Fäulnis von Leucin oder leucinhaltigen Substanzen, ist daher in fauler Hefe,⁶ faulem Fleisch,⁷ beim Erhitzen von Hornsubstanz⁸ usw. beobachtet worden.

Farblose, stark alkalisch riechende Flüssigkeit. Kp. 95°.

Die Bildung aus einer Leucin enthaltenden Nährlösung durch *B. proteus* erfolgt besonders bei saurer Reaktion.⁹ Über die Isolierung aus faulem Fleisch siehe Barger und Walpole.

Hinsichtlich seiner physiologischen Wirkung¹⁰ steht das Isoamylamin zwischen den kaum wirksamen niederen Aminen und den aromatischen biogenen Aminen. Es bewirkt Blutdrucksteigerung und Kontraktion des Uterus (Katze). Es wirkt also im gleichen Sinne wie Adrenalin oder Reizung des sympathischen Systems (sympathomimetisches Mittel).

1) Als Muttersubstanz käme auch das Lysin in Frage.

2) C. Neuberg u. F. F. Nord, *Biochem. Zeitschr.* **62**. 482. (1914).

3) G. Ciamician u. C. Ravenna, *Atti R. Acad. dei Lincei* (5) **20**. I. 614 (1911).

4) C. Reuter, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **78**. 167 (1912).

5) G. Barger u. H. H. Dale, *Journ. of Physiol.* **38**. 77 (1909).

6) A. Müller, *Jahresber. Fortschr. d. Chem.* **1857**. 403.

7) A. Gautier, *Compt. rend. de l'Acad.* **94**. 1119 (1882). — G. Barger und G. S. Walpole, *Journ. of Physiol.* **38**. 343 (1909).

8) H. Limpricht, *Annal. d. Chem.* **101**. 296 (1857).

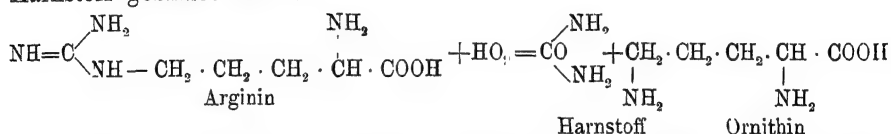
9) M. Arai, *Biochem. Zeitschr.* **122**. 251 (1921).

10) M. Guggenheim u. W. Löffler, *ebd.* **72**. 303 (1915). — H. H. Dale und W. E. Dixon, *Journ. of Physiol.* **39**. 25 (1909).

Höhere Monoamino-säuren sind bisher weder im Komplex der Proteine, noch als solche natürlich aufgefunden. Auf das Vorkommen einer Amino-Heptylsäure, $C_7 H_{15} NO_2$, ließe das Auftreten eines Hexylamins, $C_6 H_{13} NH_2$ schließen. Ein solches Hexylamin ist aber nur in älteren, kaum mehr als zuverlässig anzusehenden Untersuchungen beschrieben worden.¹ Auch die übrigen Aminosäuren der Fettreihe enthalten im Maximum eine Kette von 6 Kohlenstoffatomen und können somit durch Entcarboxylierung höchstens Amylamine bilden.

Diaminosäuren und Diamine.

Ornithin, α, δ -Diaminovaleriansäure, $C_5 H_{12} N_2 O_2$, kommt frei nicht vor, ist aber als Spaltungsprodukt des Arginins als intermediäres Stoffwechselprodukt zu betrachten und als solches Muttersubstanz des Putrescins. Das Ornithin ist zuerst von M. Jaffé² durch Spaltung von Ornithursäure mit Salzsäure erhalten worden. Die Ornithursäure findet sich im Kloakeninhalt von Vögeln (Hühner, Jaffé), denen Benzoessäure gegeben wurde; sie ist Dibenzoylornithin. E. Schulze und E. Winterstein³ fanden, daß bei der Hydrolyse von Arginin mit Baryt Ornithin neben Harnstoff gebildet werde:



Ornithin kristallisiert nicht. Leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, noch schwerer in Äther. In saurer Lösung rechtsdrehend. Die Lösung reagiert alkalisch. Die trockene Destillation des salzsauren Salzes liefert Pyrrolidin. Synthesen von E. Fischer, Sørensen.⁴

Da wiederholt Verbindungen in der Literatur beschrieben wurden, die Isomere des Lysins sein konnten, prüften E. Fischer und M. Bergmann⁵ die Frage ob vielleicht N-Methylornithine als Eiweißbausteine vorkämen. Es ist dies nicht der Fall. N-Methylamino-säuren sind bisher im Eiweißkomplex nicht gefunden worden. Im Gegensatz zum Lecithin findet offenbar die Methylierung von Aminosäuren nur gelegentlich und außerhalb des zusammengesetzten Moleküls statt; sie geht dann in der Regel bis zum Betain.

Ein solches Betain des Ornithins kommt wahrscheinlich natürlich vor. D. Ackermann⁶ fand unter den Extraktivstoffen des Hunde- und

1) Hesse, Jahresber. Fortschr. d. Chem. **1857**. 403. — A. Gautier und L. Mourgues, Compt. rend. de l'Acad. **107**. 110 (1888).

2) M. Jaffé, Ber. d. d. chem. Ges. **10**. 1926 (1877). — **11**. 40 (1878).

3) E. Schulze u. E. Winterstein, ebd. **30**. 2879 (1897).

4) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **34**. 454 (1901). — S. P. L. Sørensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 448 (1905).

5) E. Fischer u. M. Bergmann, Annal. d. Chem. **398**. 96 (1913).

6) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **59**. 433 (1912). — **61**. 373 (1913).

Pferdefleisches¹ eine Base der Zusammensetzung, $C_{11}H_{24}N_2O_3$ ², die er Myokynin nannte und die ganz ähnliche Derivate wie Hexamethylornithin lieferte. Das Chlorhydrat zeigt $\alpha_D = \text{ca. } -12^\circ$. Beim Erhitzen mit Baryt werden 2 Mol. $N(CH_3)_3$ abgespalten. Beim Erhitzen mit Zinkstaub tritt keine Pyrrolreaktion auf, während das rechtsdrehende Hexamethylornithin, das durch Methylieren von Ornithin mit Dimethylsulfat und Barytwasser erhalten wurde, die Pyrrolreaktion gibt. Es ist daher noch zweifelhaft, ob es sich um optische Antipoden handelt.

Putrescin, Tetramethyldiamin, $C_4H_{12}N_2$, $[H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2]$, entdeckt von L. Brieger in gefaulten Kadavern. Es ist seither wiederholt in Fäulnisprodukten, oft neben Cadaverin gefunden worden. Diese beiden Diamine entstehen als Stoffwechselprodukte von Fäulnisbakterien aus dem Ornithin, bzw. Lysin.³ Putrescin kann auch aus Agmatin durch Fäulnis entstehen. In allen Fällen ist das Arginin als ursprüngliche Muttersubstanz zu betrachten. Ob es auch im tierischen Organismus ohne bakteriellen Einfluß entsteht, ist unsicher.⁴ Es wurde in pathologischen Fällen im Harn und Kot gefunden. Beide Amine werden in kleinen und unregelmäßigen Mengen auch im Harn bei Cystinurie ausgeschieden.

Putrescin wurde ferner im Käse, im Mutterkorn, Fliegenpilz, in der Bierhefe, im Steinpilz (*Boletus edulis*) gefunden. Auch in höheren Pflanzen tritt es mitunter auf, so fand es A. Kiesel (l. c.) in reifenden Roggenähren; wahrscheinlich findet es sich auch in den alkaloidführenden Solanaceen⁵, worauf auch das Auftreten der methylierten Base in *Hyoscyamus muticus* hindeutet (s. unten).

Putrescin bildet leicht zerfließliche Kristalle (F. 27°). Bildet dann eine farblose, stark alkalische, spermaähnlich riechende Flüssigkeit. Kp. $158-160^\circ$. Mit Wasserdämpfen wenig flüchtig. In Äther kaum löslich.

Künstlich kann es erhalten werden durch Reduktion nach Ladenburg aus Äthylencyanid mit Natrium und Alkohol, nach Willstätter und Heubner (s. unten) aus Pyrrol über Succindialdoxim und Reduktion. Andererseits geht Putrescin beim Erhitzen seines salzsauren Salzes in Pyrrolidin über (welches daher auch als Tetramethylenimin bezeichnet wurde, Ladenburg).

1) Die gleiche Base fanden R. Engeland und W. Biehler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **123**, 290 (1922) auch im menschlichen Muskelfleisch.

2) Beziehungsweise $C_{11}H_{26}N_2O_3$ oder $C_{11}H_{28}N_2O_4$; die freie Base ist noch unbekannt.

3) A. Ellinger, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 3183 (1898). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900).

4) Nach D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **71**, 193 (1920). — **73**, 319 (1921) kommt Putrescin unter den Extraktstoffen des Maikäfers (*Melolontha vulgaris*) vor.

5) Nach G. Ciamician u. C. Ravenna, Atti R. Acad. dei Lincei (5) **20**, I, 614 (1911) wahrscheinlich in *Datura*, nach A. Goris und A. Larssonneau in den Blättern von *Atropa belladonna* (Bull. Scienc. Pharmac. **28**, 499, [1921]).



Putrescin ist kaum giftig. Auch größere Dosen haben auf den Blutdruck keinen Einfluß. Weder Ornithin noch Putrescin (noch Lysin) werden in der künstlich durchbluteten Leber verändert.¹

Tetramethylputrescin, $\text{C}_8 \text{H}_{20} \text{N}_2$, $[(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2]$ ist eine ebenfalls physiologisch unwirksame Base, die von E. Merck aus *Hyoscyamus muticus* gewonnen und von Willstätter u. Heubner² in der Konstitution erkannt wurde. Es bildet eine stark alkalische Flüssigkeit von stechendem Geruch und scharfem Geschmack. Kp. 169°. Mit Wasser, Alkohol und Äther mischbar. Die Destillation der quaternären Ammoniumbase liefert 1,3 Butadien (Divinyl), $\text{CH}_2 : \text{CH} : \text{CH} : \text{CH}_2$, Trimethylamin und Wasser.

Eine Verbindung $\text{C}_{11} \text{H}_{26} \text{N}_2 \text{O}_3$, also gleich zusammengesetzt wie Myokynin, ist von D. Ackermann³ aus gefaultem Pankreas als Goldsalz (F. 109°) gewonnen und Putrin genannt worden. Das Auftreten einer solchen Base wäre zu erwarten gewesen, da nach E. Fischer und E. Abderhalden⁴ im Eiweiß (Casein) eine Diaminotrioxydodekansäure, $\text{C}_{12} \text{H}_{26} \text{N}_2 \text{O}_5$, vorkommen sollte, die durch Kohlensäureverlust in Putrin hätte übergehen können. Indessen ließ sich weder die Aminosäure noch das Putrin näher charakterisieren und E. Fischer nahm später (1916) an, daß die Diaminosäure nicht einheitlich gewesen sein dürfte.

Neuerdings ist eine ähnlich zusammengesetzte Base, wieder als Goldsalz, neben Myokynin und andern Basen aus menschlichen Skelettmuskeln gewonnen worden. Sie wurde Mirgelin, $\text{C}_{11} \text{H}_{22} \text{N}_2 \text{O}_8$, genannt.⁵

Arginin,⁶ δ -Guanidin- α -aminovaleriansäure, $\text{C}_6 \text{H}_{14} \text{N}_4 \text{O}_2$, entdeckt $\text{NH}=\text{C}-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH}$ von E. Schulze und E. Steiger⁷ in
 $\begin{array}{c} | \qquad \qquad | \\ \text{NH}_2 \qquad \text{NH}_2 \end{array}$ den Cotyledonen etiolierter Lupinenkeimlinge, dann in Kürbiskeimlingen und andern Keimpflanzen gefunden.⁸ Von S. G. Hedin⁹ ist es bei der Hydrolyse von Eiweiß-

1) K. Felix u. H. Röthler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **143**. 133 (1925).

2) R. Willstätter u. W. Heubner, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 3869 (1907).

3) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **54**. 20 (1907).

4) E. Fischer u. E. Abderhalden, ebd. **42**. 540 (1904).

5) R. Engeland u. W. Biehler, ebd. **123**. 290 (1922).

6) Dieser Name ist der Verbindung von E. Schulze wegen der silberweißen Farbe ihres Nitrates gegeben worden. Mit dem Namen Arginin ist von A. Quiroga (Bullet. Soc. chim (3) **15**. 787 [1896] auch ein Alkaloid des Argine-Baums (Lauraceae) belegt worden.

7) E. Schulze u. E. Steiger, Ber. d. d. chem. Ges. **19**. 1177 (1886).

8) E. Schulze u. E. Steiger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**. 43 (1887). — F. Schulze, ebd. **24**. 18 (1898). — **30**. 241 (1900).

9) S. G. Hedin, ebd. **20**. 186. — **21**. 155 (1895).

stoffen zuerst nachgewiesen worden. Es ist ein nie fehlender Baustein derselben. Oft wird es in reicher Ausbeute bei Proteinspaltungen erhalten. Die tierischen einfachen, basischen Proteine (Protamine) verdanken hauptsächlich ihrem Arginingehalt die Basizität. Pflanzliche Albumine und Globuline enthalten 5—15 % Arginin; tierische Histone und Protamine 15—90 %. Arginin wird häufig auch frei in Extrakten gefunden; seltener in tierischen Organen (Milz, Hoden), häufiger bei Keimpflanzen, Wurzeln, Knollen, Samen. Unter den Extraktstoffen von Fischen, Muscheln, Krebsen, des Maikäfers u. a.

Die Möglichkeit der Anhäufung ist beschränkt durch die Verbreitung von Arginin abbauenden Fermenten. Die Arginase¹ hydrolysiert Arginin zu Ornithin und Harnstoff, also in gleicher Weise wie die Behandlung mit Alkalien in der Wärme (s. Ornithin). Arginase findet sich vornehmlich in der Leber, im Pflanzenreich in Keimlingen, Früchten, Hefe, Mutterkorn. Da aber das Ornithin schwer isolierbar, der Harnstoff leicht fermentativ weiter abgebaut wird, sind die primären Abbauprodukte des Arginins selten zu fassen.

Auf den Argininabbau deuten die Umwandlungsprodukte des Ornithins (Putrescin, Methylderivate). Durch Behandeln von d-Ornithin mit Cyanamid konnten E. Schulze und E. Winterstein² das Arginin synthetisieren. Wie Sörensen³ noch besonders zeigte, tritt dabei der Guanidinrest an die δ -ständige Aminogruppe.

Arginin bildet rosettenartige Drusen. Leicht löslich in Wasser mit alkalischer Reaktion. Fast unlöslich in Alkohol. Schwach bitterer Geschmack. In saurer Lösung rechtsdrehend; die natürliche Form als d-Arginin bezeichnet. Isoliert wird Arginin besonders als Nitrat oder als basisches Argininkupfernitrat.

Arginin hat keine physiologische (pharmakologische) Wirkung. Der normale Organismus verbrennt Arginin vollkommen. Im Harn erscheint weder Ornithin noch Putrescin. Letzteres ist aber im Harn von Cystinurikern nachgewiesen. Bei Phosphorvergiftung wird Arginin im Harn ausgeschieden. In den Auflösungsprozessen, die der Vergiftung folgen, werden den Eiweißstoffen der Leber zunächst die stickstoffreichsten Bestandteile, Arginin, Lysin und Histidin entzogen.

In den Eiweißstoffen ist Arginin mittels der α -ständigen Aminogruppe mit andern Aminosäuren amidartig verbunden. Der Guanidinrest ist frei. Da er aber nicht mit salpetriger Säure reagiert, so reagiert der ganze Argininkomplex nicht.

1) A. Kossel u. H. D. Dakin, ebd. **41**. 321 (1904).

2) E. Schulze u. E. Winterstein, Ber. d. d. chem. Ges. **32**. 3191 (1899). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**. 128 (1901).

3) S. P. L. Sörensen, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 643 (1910).

Agmatin, Aminobutylguanidin, $C_5H_{14}N_4$, wurde zuerst von $HN=C-NH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2$ A. Kossel¹ bei der Hydrolyse von Heringssperma mit Schwefelsäure erhalten. Engeland und Kutscher² fanden es im Mutterkorn, Fr. Holtz³ im Extrakt des Riesenkieselchwamms (Geodia gigas). Es scheint auch im Emmentalerkäse⁴ und neben Putrescin in reifenden Roggenähren aufzutreten.⁵ Auch im Heringssperma ist es offenbar frei, da es im Filtrat der Spermien nachgewiesen werden konnte.⁶

Es gelang bisher nicht, Arginin durch Fäulnisbakterien zu Agmatin abzubauen. Dagegen konnte Agmatin in alkalisch gehaltener Nährlösung im Fäulnisversuch in Putrescin übergeführt werden⁷, woraus zu ersehen ist, daß die Putrescinbildung nicht notwendig über Ornithin erfolgen muß. Nach A. Kiesel⁸ wirken die pflanzlichen Arginasen auf Agmatin nicht spaltend.

Agmatin bildet gut charakterisierte Salze. Das Pikrat schmilzt nach Kiesel bei 228°, das Goldsalz bei 185°. Das Sulfat, F. 226° ist in Wasser ziemlich leicht löslich.

Mit Permanganat oxydiert, entsteht γ -Guanidobuttersäure.⁹ Es läßt sich aus Putrescinchlorhydrat und Cyanamidsilber künstlich aufbauen (Kossel). Physiologisch (Blutdruck, Uterus) ist es kaum wirksam.

Lysin, α, ϵ -Diaminocaprinsäure, $C_6H_{14}N_2O_2$, $[H_2N\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH(NH_2)\cdot COOH]$. Entdeckt 1889 von E. Drechsel¹⁰ unter den Spaltungsprodukten des Caseins. Es ist ein selten fehlender Baustein der Proteine. Es tritt aber meist gegenüber Arginin stark zurück. Nicht isoliert konnte es werden aus einigen Gliadinen, so dem Gliadin aus Roggenmehl, dem Hordein der Gerste, dem Zein des Mais. Die Frage des Lysingehalts der Proteine ist vom ernährungsphysiologischen Standpunkt sehr wichtig, da das Lysin mit seiner langen Kohlenstoffkette vom höheren Tier nicht synthetisiert werden kann und es daher zu den lebenswichtigen Stoffen gehört, die auf die Dauer der Nahrung nicht fehlen dürfen.¹¹

1) B. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**. 257. — **68**. 170 (1910).

2) R. Engeland u. F. Kutscher, Centralbl. f. Physiol. **24**. 479 (1910).

3) Fr. Holtz, Zeitschr. f. Biol. **81**. 65 (1924).

4) E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **105**. 25 (1919).

5) A. Kiesel, ebd. **135**. 61 (1924).

6) H. Steudel u. K. Suzuki, ebd. **127**. 1. (1923).

7) H. Reinwein u. K. L. Kochinski, Zeitschr. f. Biol. **81**. 291 (1924).

8) A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **118**. 284 (1921).

9) R. Engeland u. Fr. Kutscher, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 2882 (1910).

10) E. Drechsel, Journ. f. prakt. Chem. (2) **39**. 426 (1889). — Arch. f. Anat. u. Physiol. **1891**. 248. — Ber. d. d. chem. Ges. **25**. 2454 (1892).

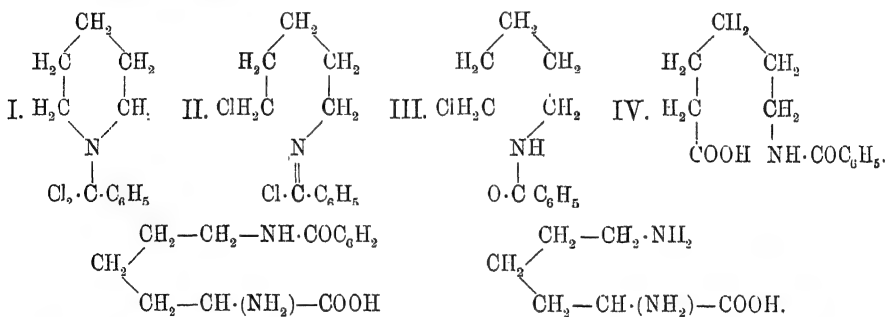
11) Auch die dem Lysin entsprechenden α -Oxy- ϵ -aminocaprinsäure und ϵ -Aminocaprinsäure können das fehlende Lysin nicht ersetzen [D. A. Mc. Ginty, H. B. Lewis u. C. S. Marvel, Journ. Biol. Chem. **62**. 75 (1914)].

Bei den Bestimmungen von Lysin in Proteinen nach der Methode von van Slyke¹, bei welcher man dessen Stickstoffgehalt gleich der doppelten Menge des Aminostickstoffs setzt, die sich im unzersetzten Eiweiß vorfindet, werden größere Lysinmengen nachgewiesen. Nach dieser Methode, deren Zulässigkeit für Lysin noch nicht einwandfrei feststeht², erhält man auch für Hordein einen Lysingehalt von 1 %.³

Frei findet man Lysin sehr häufig in pflanzlichen und tierischen Extrakten, in Keimpflanzen, im Muskelextrakt von Fischen, Krabben, im Käse, in pathologischen Fällen im Harn (Cystinurie), im Blut (gelbe Leberatrophie), überall dort, wo vermehrter Eiweißzerfall oder verlangsamte Verbrennung der mobilisierten Bausteine (Kaltblütler) anzunehmen ist.

Lysin löst sich leicht in Wasser mit alkalischer Reaktion. Es konnte noch nicht kristallisiert erhalten werden. Die Salze sind rechtsdrehend. Beim Erhitzen entsteht etwas Pentamethylendiamin.

Synthetisch kann man inaktives Lysin nach J. v. Braun⁴ aus Piperidin darstellen, indem man dieses benzoyliert und mittels Phosphorhalogeniden aufspaltet. Diese Reaktion führt über Benzoylpiperidchlorid (I) und ε -Chloramyl-benzimid-chlorid (II) zu Benzoyl- ε -chloramylamin (III); dieses wird über das Cyanid in ε -Benzoylaminocaprinsäure (IV) umgewandelt, in α -Stellung Brom substituiert, mit Ammoniak an dessen Stelle die Aminogruppe eingeführt und schließlich der Benzoylrest durch Kochen mit Salzsäure abgespalten:



Das Lysin zeigt gleich den andern Aminosäuren keinen ausgesprochenen pharmakodynamischen Effekt. Fütterung mit lysinfreien Eiweißstoffen neben sonst genügender Kost bringt den Versuchstieren Wachstumstillstand, Störung der Milchproduktion.

1) D. D. van Slyke, Journ. Biol. Chem. **10**. 15 (1911). — D. D. van Slyke u. F. J. Birchard, ebd., **16**. 539 (1914).

2) K. Felix, Zeitschr. f. physiol. Chem. **110**. 217 (1920).

3) C. O. Johns u. A. J. Finks, Journ. Biol. Chem. **38**. 63 (1919).

4) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 839 (1909). — Frühere Synthesen s. E. Fischer u. F. Weigert, ebd. **35**. 3772 (1902). — S. P. L. Sørensen, Compt. rend. Labor. Carlsberg **6**. 1 (1903) — Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 448 (1905).

Wiederholt ist von abnorm sich verhaltenden Lysinpräparaten berichtet worden. E. Drechsel hatte angenommen, daß neben Lysin bei der Eiweißhydrolyse noch ähnliche Basen (Lysatin, Lysatinin) auftreten. Mit Hedin¹ nimmt man an, daß es sich nur um Gemenge von Lysin und Arginin gehandelt habe. Auch das Casein, in welchem man verschiedentlich neue Aminosäuren gefunden zu haben glaubte, enthält nur Lysin (5,8%)² und keine ähnliche Base; es dürfte überhaupt nicht wesentliche Mengen einer unbekannten Base enthalten.³

Abnormale Lysine beschrieben: Fr. Kutscher und Lohmann⁴ in Arbeiten über Pankreasverdauung, R. Krimberg (Fleischextrakt)⁵, E. Winterstein⁶, U. Suzuki.⁷

E. Winterstein erhielt bei der Hydrolyse von Ricinuseiweiß eine dem Lysin isomere Substanz, die mit Kaliumwismutjodid eine charakteristische, schwer lösliche Verbindung lieferte.⁸ Das von E. Fischer und M. Bergmann (l. c.) gewonnene α -N-Methylornithin war ebenso wenig, wie das Ornithin selbst durch das Wismutreagens fällbar. Eine gewisse Ähnlichkeit zeigte es mit dem Kanirin, dem von Suzuki aus dem Extrakt von Krabben- und Fischfleisch gewonnenen Lysinisomeren. Kanirinpikrat, hellgelbe Prismen, F. 188°. Lysinipikrat beginnt bei 220° zu sintern. Das salzsaure Kanirin war inaktiv. Platinsalz, F. 229° (Zersetzung) mit 1 Mol. Wasser.⁹

Neuerdings ist aber unter den Spaltungsprodukten des Fischleims und von pflanzlichen Proteinen eine neue Aminosäure aufgefunden worden, die offenbar ein Hydroxylderivat des Lysins, wahrscheinlich α , ϵ -Diamino- β -oxy-n-capronsäure, darstellt.¹⁰ Es wurde als Oxylysin bezeichnet.

Oxylysin, $C_6H_{14}N_2O_3$, $[H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH \cdot (NH_2) \cdot COOH]$, wurde nach der Carbamatmethode¹¹ aus den Hydrolysaten gewonnen. Es

1) S. G. Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**. 297 (1895) — s. dagegen M. Siegfried, ebd. **35**. 192 (1902).

2) E. Hart, ebd. **33**. 347 (1901).

3) Ch. S. Leavenworth, Journ. Biol. Chem. **61**. 315 (1924).

4) Fr. Kutscher u. A. Lohmann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 332 (1904). — **44**. 381 (1905).

5) R. Krimberg, ebd. **55**. 466 (1908).

6) E. Winterstein, ebd. **45**. 69 (1905).

7) U. Suzuki, Journ. Agric. Tokyo **5**. 1 (1913).

8) Th. B. Osborne, Ch. S. Leavenworth u. C. A. Brautlecht, Amer. Journ. Physiol. **23**. 180 (1918), erhielten aus Ricinussamen nur normales Lysin.

9) U. Suzuki und S. Otake beschreiben in der gleichen Arbeit (Ref. s. Chem. Zentralblatt 1913 I. 1042) auch ein irreguläres Arginin, das sie aus dem wässerigen Extrakt von Cytheria meretrix neben Histidin, Betain und Trimethylamin erhielten.

10) S. B. Schryver, H. W. Buston u. D. H. Mukherjee, Proc. R. Soc. B. **98**. 58 (1925).

11) Kingston u. Schryver, Biochem. Journ. **18**. 1070 (1924).

findet sich nicht oder nur spurenweise in Gelatine aus Säugetieren, Casein, Fibrin, Eiereiweiß. Es bildet ein kremfarbiges, sehr hygroskopisches Pulver, das sich in Wasser äußerst leicht löst, dagegen in fast allen organischen Lösungsmitteln unlöslich ist, mit Ausnahme eines siedenden Gemisches von Pyridin und Essigsäure. Es wurde nur in optisch inaktiver, wahrscheinlich bei der Gewinnung racemisierter Form gewonnen. Das Bariumcarbammat ist in kaltem Wasser schwer löslich. Die Salze sind leicht löslich. Silbersalze fallen nicht, auch nicht in Gegenwart von Baryt (wie Lysin; Unterschied gegen Arginin und Histidin). Das Tribenzoylderivat bildet Nadeln, F. 68—69°.

Cadaverin, Pentamethyldiamin, $C_5H_{14}N_2$, $[NH_2 \cdot (CH_2)_3 \cdot NH_2]$, ist ein dem Lysin entstammendes Fäulnisprodukt der Eiweißstoffe, das das Putrescin zu begleiten pflegt und wie dieses zuerst von L. Brieger aufgefunden wurde. Durch Fäulnis von Lysin wurde es zuerst von A. Ellinger (l. c.) erhalten. In höheren Pflanzen scheint es noch nie gefunden worden zu sein.¹ Es ist im Mutterkorn nachgewiesen, in Kulturen pathogener Mikroben (Cholera). Von einer Reihe von Angaben ist es noch unsicher, ob es sich um Cadaverin handelt oder um ähnliche, vielleicht isomere Basen (s. unten). Ebenso wie man verschiedene lysinähnliche Diaminosäuren angab, sind auch cadaverinähnliche Diamine beschrieben worden. Diese Parallelität ist aber keineswegs als Argument für das natürliche Vorkommen isomerer Basen zu betrachten. Es handelt sich wahrscheinlich nur um mehr oder weniger verunreinigte Cadaverinpräparate, die alle von demselben Eiweißbaustein derivieren.

Cadaverin bildet eine nur in der Kälte kristallisierende, piperidinähnlich riechende, alkalische Flüssigkeit. Kp. 178—179°. Leicht löslich in Wasser. Gibt gut kristallisierende Salze. Ungiftig. Alkaloidreagentien geben Fällungen, wie mit Putrescin.

Synthetisch kann man Cadaverin erhalten durch Reduktion von Trimethylencyanid (A. Ladenburg 1885), aus 1,5-Dichlorpentan und Ammoniak u. a. Das salzsaure Cadaverin gibt beim raschen Erhitzen Ammoniumchlorid und Piperidin. Aus dem Piperidin läßt es sich andererseits wieder gewinnen, z. B. durch Aufspalten mittels Phosphorhalogeniden, wobei 1,5-Dihalogenpentan entsteht.²

Diamine unbekannter Konstitution

Mit Cadaverin sollen isomer sein: Saprin, Gerontin, Neuridin.

Saprin ist eine ungiftige Base, die Brieger³ aus gefaulten mensch-

1) Womit nichts über die Wahrscheinlichkeit des gelegentlichen Nachweises gesagt ist, denn entsprechend dem quantitativen Zurücktreten des Lysins gegenüber dem Arginin, dürfte das Cadaverin seiner Menge nach ebenfalls zurücktreten.

2) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **37**. 3583 (1904).

3) L. Brieger, Ptomaine **2**. 46 (1885).

lichen Organen erhielt. Das Platinsalz entspricht nicht genau jenem des Cadaverins.

Gerontin, von V. Grandis¹ aus Hundeleber isoliert.

Neuridin, von L. Brieger² aus zahlreichen Fäulnisprodukten gewonnen. Ehrenberg³ nahm an, die gleiche Base in verdorbenen Würsten („Wurstgift“) gefunden zu haben.

Seither ist die Verbindung nicht mehr angetroffen worden. Brieger gab ihr den an das Neurin erinnernden Namen, weil sie sich ähnlich wie Neurin verhielt. Mit Lauge gekocht gibt sie Dimethyl- und Trimethylamin.³ Sie enthält keine primäre Aminogruppe. Ungiftig.

Sepsin, $C_5H_{14}N_2O_2$, steht jedenfalls dem Cadaverin sehr nahe, denn beim wiederholten Eindampfen des Sepsinsulfats geht dieses in Cadaverinsulfat über. Die Base wurde von E. Faust⁴ aus fauler Hefe isoliert und erregte großes Interesse, da man sie als Träger der toxischen Wirkung faulender Substanzen ansah. Man hatte schon Jahrzehnte vorher dieses septische Gift zu isolieren versucht, immer aber nur unreine Gemische erhalten. Es scheint aber, daß auch das Sepsin von Faust nichts anderes darstellt, als ein Gemisch von Cadaverin mit einer toxischen Substanz, vielleicht dem Bakterientoxin der Fäulniserreger.

Die freie Base soll unbeständig sein, d. h. sie verliert ihre Giftigkeit. Das Sulfat bildet verfilzte Nadeln. Mit der berechneten Menge Baryt versetzt entsteht die stark alkalisch reagierende freie Verbindung, die schon beim Eindunsten über Schwefelsäure im Vakuum inaktiviert wird. W. Fornet und W. Heubner⁵ erhielten aus Reinkulturen von *Bact. sepsinogenes* auf Agar kein Sepsin, sondern eine kolloidale Substanz, die die gleiche Wirkung zeigte und welche sie als Vorstufe des Sepsins ansahen.

Zur Gewinnung des Sepsins geht man von Hefe aus, die nach ca. vierwöchigem Stehen die gewünschte Giftigkeit aufweisen muß, was durch Prüfung durch Injektion der Fäulnisflüssigkeit an einem Hund festgestellt wird. Dann wird die gefaulte Hefe dialysiert, dies Dialysat

1) V. Grandis, *Atti R. Acad. dei Lincei* **6**. II. 230 (1890).

2) A. Ehrenberg, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **11**. 239 (1886).

3) D. Ackermann (*Biochem. Arbeitsmethoden* **2**. 1026. 1910) hält trotzdem das Neuridin für identisch mit Cadaverin. Brieger habe auch für Cadaverin und Putresin Reaktionen angegeben, die mit der später ermittelten Konstitution dieser Körper nicht in Einklang gebracht werden können. Brieger habe das Neuridin auch nur solange regelmäßig erhalten, bis das Cadaverin an seine Stelle trat. Das Neuridin soll nur in den ersten Tagen der Fäulnis erscheinen und später wieder verschwinden. Ackermann empfiehlt eine isolierte Base der Formel $C_5H_{14}N_2$ als Chlorid trocken zu erhitzen. (Piperidinprobe auf Cadaverin.)

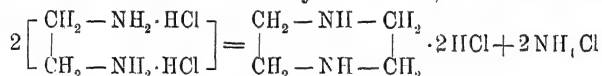
4) E. Faust, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **51**. 248 (1904).

5) W. Fornet u. W. Heubner, *ebd.* **1908**. 176 (*Schmiedebergfestschrift*). — **65**. 428 (1911).

mit Salzsäure angesäuert und mit Sublimat gefällt. Das Filtrat dieser Fällung wird mit Sodalösung stark alkalisch gemacht und weiter mit Sublimat gefällt. Diese Fällung enthält das Sepsin, welches in das Sulfat übergeführt wird. Die wenigen Reinigungsoperationen machen es sehr unwahrscheinlich, daß hier eine einheitliche Verbindung vorliegt. Nach Faust soll das Sepsin eine Verbindung der Formel $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ darstellen. Eine derartige Verbindung dürfte indessen kaum giftig sein; auch ist nicht einzusehen, warum eine solche Verbindung beim Erwärmen mit Schwefelsäure zu Cadaverin reduziert werden sollte. Eine solche Verbindung müßte weiter gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung beständig sein, während das Hefensepsin obiger Darstellung schwefelsaure Permanganatlösung entfärbt. Die Erklärung liegt wohl viel näher, daß hier Cadaverinsulfat isoliert wird, das eine toxische, reduzierende Substanz beigemengt enthält, die in neutraler oder alkalischer Lösung leicht oxydiert und inaktiviert wird.

Spermin, $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{N}_4$. Eintrocknetes Sperma, aber auch in Alkohol aufbewahrte anatomische Präparate, enthalten Kristalle, die man als Böttchersche Kristalle (1865) bezeichnete. Sie sind schon viel früher (Leeuwenhoeck 1678, Vauquelin 1791) beschrieben worden. Im Jahre 1878 stellte P. Schreiner¹ fest, daß diese Kristalle aus dem Phosphat einer Base bestehen, die er Spermin nannte und die die Zusammensetzung $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ haben sollte.

Das Spermin (oder sein Derivat) gibt dem Sperma seinen charakteristischen, dem Cadaverin ähnlichen Geruch, dann aber auch den Spermatozoen ihre Beweglichkeit. Die Verbindung erschien somit von großem physiologischen Interesse. Es gelang aber kaum, das Schreiner'sche Spermin in reiner Form wiederzugewinnen. Auf Grund der Arbeiten von A. Ladenburg und J. Abel², die Spermin für identisch mit Piperazin ansahen, schien die Formel des Spermins als $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2$ gesichert. Sie erhitzten salzsaures Äthylendiamin, das nach der Gleichung:



in Piperazin (Diäthylendiimin) überging.

J. Kunz³ gewann aus Cholerakulturen nach Briegers Methode (Sublimat-Fällung) eine Base als Platinsalz, die er auf Grund einer unvollkommenen Analyse für Spermin hielt. Nach Wrede und Banik⁴

1) P. Schreiner, *Annal. d. Chem.* **194**, 68 (1878).

2) A. Ladenburg u. J. Abel, *Ber. d. d. chem. Ges.* **21**, 758 (1888). — **23**, 326, 3740 (1890). — **24**, 2400 (1891).

3) J. Kunz, *Monatsh. f. Chem.* **9**, 361 (1878).

4) Fr. Wrede u. E. Banik, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **130**, 29. — **131**, 38 (1923). Fr. Wrede, *ebd.* **138**, 119 (1924).

erhält man aber dabei nur das Platinsalz des Cadaverins. Von A. Poehl¹ wurde ein Präparat „Sperminum Poehl“ in den Handel gebracht, das aus Testikeln von Hengsten gewonnen wurde, das aber überhaupt keine „Schreinersche Base“ enthielt. Nach der Schreinerschen Vorschrift erhielten Wrede und Banik nur mit organischen Verbindungen verunreinigte Phosphate; aus Spermin-Poehl konnten sie auch nicht die von Poehl beschriebene Base $C_5H_{14}N_2$ (Cadaverin?) isolieren. Dagegen erhielten sie aus menschlichem Sperma eine Base, die von Cholin, Cadaverin und Piperazin verschieden war und die der Formel $C_{10}H_{26}N_4$ entsprach. Sie ist optisch inaktiv, geruchlos, nicht flüchtig. Beim Erhitzen des Goldsalzes tritt der charakteristische Geruch auf.

Zu den gleichen Resultaten kommen auch H. W. Dudley, M. Chr. Rosenheim und O. Rosenheim.² Sie gewannen Spermin aus Hoden, Ovarien, Pankreas, Muskel, Leber, Gehirn, Milz, Thymus, Schilddrüse, aber auch aus Hefe. Auch sie geben der Base die Formel $C_{10}H_{26}N_4$. Die freie Base bildet nadelförmige Kristalle, F. 55–60°; Kp. $\frac{5}{3}$ = ca. 150° (unzersetzt). Leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther. An der Luft nimmt die Base Kohlensäure auf und verflüssigt sich. Die Salze sind sehr hygroskopisch.

Die Base zeigt also viel Ähnlichkeit mit Cadaverin. Sie unterscheidet sich aber in mehreren Punkten. So schmilzt ihr m-Nitrobenzoylderivat bei 171°, jenes des Cadaverins bei 188°. Gold- und Platinsalz enthalten je 4 Mol. Wasser, jene des Cadaverins sind wasserfrei. (Wrede.) Weitere Salze nach O. Rosenheim: Phosphat („Spermakristalle“) $C_{10}H_{26}N_4 \cdot 2H_3PO_4 + 6H_2O$, Pikrat F. 248–250° (Zers.), Chlorhydrat prismatische Nadeln $C_{10}H_{26}N_4 \cdot 4HCl$.

Aminodicarbonsäuren und deren Derivate

Bei der Hydrolyse der Eiweißstoffe stößt man auf 3 Aminodicarbonsäuren: Asparaginsäure, Glutaminsäure, β -Oxyglutaminsäure. Die Säureamide der beiden ersten sind sehr verbreitete Pflanzenstoffe, von denen das Asparagin besonders bemerkenswert ist, da es sich anhäuft. Die Ammoniakbildung bei der Eiweißhydrolyse rührt zum größten Teil von diesen Verbindungen her, die also auch im Eiweißkomplex in der Amidform auftreten.

Während die Monoaminosäuren im biologischen Abbau (Fäulnis usw.) zu Aminen werden, führt hier der analoge Prozeß zu ω -Aminocarbonsäuren. Von Interesse sind deren im Stoffwechsel von Mikroben und Tieren beobachtete Methylierungsprodukte (Betaine).

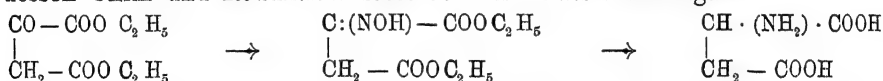
1) A. Poehl, Die physiologisch-chemischen Grundlagen der Spermintheorie. Petersburg 1898.

2) O. Rosenheim, Bioch. Journ. 18. 1253 (1924). — H. W. Dudley, M. Chr. Rosenheim u. O. Rosenheim, ebd. 18. 1263 (1924).

Asparaginsäure, $C_4H_7NO_4$, $[COOH \cdot CH(NH_2) \cdot CH_2 \cdot COOH]$, ist zuerst von Plisson (1827) durch Erwärmen von Asparagin mit Alkali erhalten worden. Die natürliche oder l-Form ist bisher selten gefunden worden¹, so im Mutterkorn, Bohnen- und Kürbiskeimlingen, in Maulbeerblättern, in der Melasse (Scheibler 1866), im Drüsensekret von Meeresschnecken (M. Henze 1901). Nie fehlendes Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe; meist nur in geringer Ausbeute isoliert, doch dürfte der Gehalt der Eiweißstoffe an Asparaginsäure mindestens doppelt so groß sein, als die erhaltenen Werte angeben.² Nach seinem Butylalkoholverfahren fand H. D. Dakin³ sogar das sechsfache der Menge in der Gelatine als früher von E. Fischer und seinen Mitarbeitern gefunden wurde. Die Asparaginsäure bildet rhombische Tafeln. In kaltem Wasser und in Alkohol schwer löslich. F. 271°. Alkalische Lösungen sind linksdrehend, mineralsaure rechtsdrehend; kalte wässrige Lösungen rechtsdrehend, heiße linksdrehend.

Mit salpetriger Säure entsteht Apfelsäure, beim Methylierungsversuch Fumarsäure, bei der Fäulnis Bernsteinsäure, Propionsäure, bzw. β -Alanin (s. unten).

Von den synthetischen Darstellungen der inaktiven Asparaginsäure ist bemerkenswert jene von Piutti⁴ aus Oxaleessigsäureester über dessen Oxim und Reduktion desselben mit Natriumamalgam:



Asparagin, $C_4H_8N_2O_3 + H_2O$, $[COOH \cdot CHNH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2]$, Säureamid der Asparaginsäure. Entdeckt in Spargelschößlingen (*Asparagus officinalis*) 1805 von Robiquet. Seither in einer sehr großen Zahl von Pflanzen gefunden, besonders in unterirdischen Organen, in Knospen, Laubtrieben; besonders reichlich in etiolierten Keimpflanzen. Die natürliche Form ist linksdrehend, wenigstens in wässriger oder alkalischer Lösung. Nach Piutti soll in Wickenkeimpflanzen auch die d-Form auftreten; nach Pringsheim⁵ dürfte diese erst sekundär durch Racemisation und fraktionierte Kristallisation entstanden sein.

Asparagin bildet aus heißem Wasser kristallisiert, große, rhombische, linkshemiedrische Prismen, die in kaltem Wasser schwer löslich, in Alkohol unlöslich sind. Es reagiert schwach sauer, schmeckt fade; die d-Form ist süß.

1) Siehe dazu A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **135**. 79 (1924). Auch die wenigen Angaben beziehen sich meist auf hydrolysiertes Asparagin.

2) E. Abderhalden u. A. Weil, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74**. 445 (1911).

3) H. D. Dakin, Biochem. Journ. **12**. 290 (1918). — Journ. Biol. Chem. **44**. 499 (1920).

4) Piutti, Gazz. chim. ital. **17**. 521 (1887).

5) Piutti, ebd. **17**. 182 (1887). — H. Pringsheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**. 89 (1910).

Durch Erhitzen mit verdünnten Säuren oder Alkalien entsteht Asparaginsäure. Die dabei freigewordene Ammoniakmenge bildet ein Maß zur Bestimmung des Asparagins (bzw. der Amide). Mikrochemisch läßt sich Asparagin oft leicht nachweisen durch Einlegen von Schnitten in absolutem Alkohol. Dies gelingt besonders bei etiolierten Keimpflanzen, die sich auch zur Gewinnung von Asparagin gut eignen. Die Schwerlöslichkeit in kaltem Wasser, das gute Kristallisationsvermögen, ermöglicht mitunter die direkte Isolierung aus den zum Sirup eingeeengten Extrakten nach Abtrennung der durch Hitze koagulierbaren Stoffe. Sonst müssen die Extrakte erst mit Bleiessig vorgereinigt werden. Aus asparagin-armen Objekten wird es nach dieser Vorreinigung mittels Mercurinitrat ausgefällt (E. Schulze). Zur Identifizierung eignet sich auch das Kupfersalz, die Bestimmung des Wasserverlusts beim Trocknen (12%), die Ammoniakentwicklung beim Erwärmen mit Alkali (Neßlers Reagens).

Die außerordentliche Anreicherung von Asparagin in verdunkelten Keimpflanzen ist schon von Pasteur (1851) und Boussingault (1864) studiert worden. E. Schulze fand bis 29% der Trockensubstanz von im Dunkeln gekeimten Lupinen an Asparagin und über 60% des gesamten Stickstoffs als dem Asparagin zugehörig. Aus 1 l Wickensaft gewann Dessaignes bis 40 g Asparagin. Es findet sich auch in unterirdischen Reservestoffbehältern (Kartoffel, Spargelschößlinge) angehäuft, auch in verdunkelten Zweigen. Nicht aber in solchen, die in Zuckerlösungen eingetaucht wurden. Ebenso wenig reichert es sich in kohlenhydratreichen Materialien an, wie z. B. in der Küchenzwiebel (*Allium Cepa*), die auch im Dunkeln Eiweiß bildet. Bei Lichtmangel ist die Neubildung von Kohlenhydraten unterbunden, daher können auch keine Aminosäuren neu gebildet werden. Es findet eine Umwandlung der beim Eiweißzerfall entstandenen Aminosäuren statt, wobei unter oxydativen Prozessen und Abspaltung von Ammoniak vornehmlich Asparaginsäure entsteht, die sich mit Ammoniak zu Asparagin vereinigt.

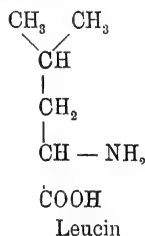
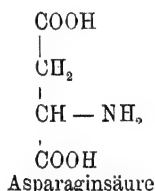
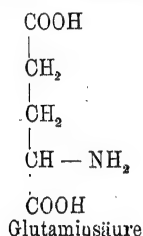
Zu dieser Anschauung führen eine Reihe von Beobachtungen. Die Rolle des Asparagins ist besonders früher sehr lebhaft diskutiert worden. Es schien, daß sich die Eiweißzerlegung bei der Samenkeimung in anderen Bahnen bewege, wie die Hydrolyse der Proteine durch Säuren. W. Pfeffer¹ wollte im gesamten Asparagin ein direktes Spaltungsprodukt des Samenproteins sehen. Die noch ungenügende Einsicht in die Art und Mengenverhältnisse der am Eiweißaufbau beteiligten Aminosäuren führten O. Loew² zu einer hypothetischen Vorstellung über den Aufbau der Proteine, in deren Mittelpunkt der Asparaginaldehyd gestellt wurde.

1) W. Pfeffer, Jahresber. wissensch. Botan. S. 530 (1872). — Pflanzenphysiol. 2. Aufl. 1. 464 (1897).

2) O. Loew, The Energy of Living Protoplasm. 1896 — Stuttgart 1906. — Chem. Zeitg. 1920. Nr. 68.

Winterstein-Trier, Alkaloide. 2. Aufl.

Größere Klarheit über die Beziehungen zwischen Asparagin und Eiweiß brachten erst die Untersuchungen von E. Schulze¹ und von Prjanischnikow.² E. Schulze erkannte die Asparaginbildung in den Keimpflanzen als einen sekundären Prozeß, der sich an die primäre Bildung der Aminosäuren im normalen Proteinzerfall anschließt. Für diese sekundäre Bildung spricht auch die Unregelmäßigkeit des Auftretens. Bemerkenswert ist z. B., daß die Zuckerrüben, die früher immer als glutaminhaltig gefunden wurden, nach Smolenskis³ Nachweis an russischen Rüben auch Asparagin bilden können. Die Neubildung von Eiweiß und das Verschwinden von Asparagin gehen auch keineswegs parallel; etiolierte Leguminosenpflänzchen können sogar im Lichte noch ihren Asparaginvorrat erhöhen. E. Schulze fand ferner, daß sich das Asparagin vornehmlich in den Achsenteilen (Lupinen) anreichert, die bis 32% ihrer Trockensubstanz an Asparagin enthalten können, während am Orte des Eiweißzerfalls, in den Cotyledonen nur 7,6% gefunden wurden, was ebenfalls für die sekundäre Bildung spricht.



Über die Umwandlungsprozesse, nach denen die primären Eiweißzerfallsprodukte in Asparagin übergeführt werden, bestehen nur hypothetische Anschauungen. Daß dabei Oxydationen im Spiele sein müssen, wird durch die Erscheinung bestätigt, daß die Asparaginbildung unter Sauerstoffabschluß unterbleibt.⁴ Die Umwandlung von Histidin in Asparagin⁵, von Leucin in der Asparaginsäure nahestehende Verbindungen⁶, ist im Hinblick auf die Konfigurationsbestimmung ausgeführt worden (s. Alanin). Umgekehrt ist auch die Überführung des Asparagins in heterocyklische Verbindungen (Pyrimidinderivate) studiert worden.⁷ Bemerkenswerterweise stehen gerade jene beiden Aminosäuren Glutaminsäure und Leucin

1) E. Schulze, Landw. Jahrbücher 5. 848 (1876). — 7. 411 (1878). — 9. 689 (1880). — 17. 683 (1888). — 27. 516 (1898). — 35. 621 (1906). — Ber. d. bot. Ges. 22. 385 (1904). — 25. 213 (1907).

2) D. Prjanischnikow, ebd. 17. 151 (1899). — 22. 35 (1904). — 28. 253 (1910). — 40. (1922). — Landw. Versuchsst. 45. 265 (1894). — Biochem. Zeitschr. 150. 407 (1924).

3) K. Smolenski, Zentr. Verein. d. Zuckerind. 1910. 1215.

4) W. Palladin, Ber. d. botan. Ges. 7. 126 (1889). — E. Schulze u. N. Castoro, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38. 202 (1903).

5) W. Langenbeck, Ber. d. d. chem. Ges. 55. 227 (1925).

6) P. Karrer, W. Jäggi u. T. Takahashi, Helv. chim. Acta 8. 360 (1925).

7) E. Cherbuliez u. J. F. Chambers, Helv. chim. Acta 8. 395 (1925).

der Asparaginsäure strukturell sehr nahe, die unter den Spaltungsprodukten der Samenproteine weitaus in ihrer Menge hervorragen.

Glutaminsäure und Leucin würden also schon allein ein reichliches Material für die Asparaginbildung abgeben. Die Glutaminsäure ist nachweislich die Muttersubstanz der bei der alkoholischen Gärung gebildeten Bernsteinsäure. Die biologische Umwandlung der Glutaminsäure in das Amid der Amidobernsteinsäure wäre somit leicht zu verstehen.

Schon Boussingault (1841) verglich das Asparagin der Keimpflanzen mit dem Harnstoff der Tiere. Dieser Vergleich ist von Prjanischnikow vertieft worden. Das Ammoniak wirkt auch für die Pflanze toxisch. Es kann sich nicht anreichern und wird als Amid fixiert und in indifferente Form gebraucht. Dem synthetischen Leben der Pflanze entsprechend ist aber das Ammoniak des Asparagins nicht wie im Harnstoff der Tierwelt, die große Mengen Stickstoffsubstanz fortgesetzt aufnimmt, umsetzt und ausscheidet, zur endgültigen Abscheidung bestimmt, sondern es wird das gebundene Ammoniak zu erneuter Eiweißbildung wieder mobilisiert.

Der Vergleich zwischen Asparagin und Harnstoff liegt auch deshalb nahe, weil neuerdings auch die Bedeutung des letzteren für die tierische Ernährung im Anschluß an die älteren Untersuchungen über die Rolle der pflanzlichen Amide für die Fütterung vielfach untersucht wird. Beide Amide können beim Pflanzenfresser eiweißsparend wirken. Man erklärt dies vornehmlich so, daß das Asparagin, bzw. andere Amide, den Darmbakterien als Stickstoffnahrung dient, wodurch weniger Eiweiß von der Mikroflora des Verdauungskanals zersetzt wird, zudem das neugebildete Bakterieneiweiß selbst wieder verwertet werden könne.¹

Glutaminsäure, $C_5H_9NO_4$, $[COOH \cdot CHNH_2 \cdot (CH_2)_2 \cdot COOH]$, entdeckt 1866 von Ritthausen unter den Spaltungsprodukten von pflanzlichen Eiweißstoffen, 1869 von Scheibler in der Zuckerrübenmelasse aufgefunden. Das Vorkommen freier Glutaminsäure in Pflanzenextrakten ist angegeben worden, ist auch sehr wahrscheinlich, läßt sich aber schwer sicherstellen, da sie sehr leicht aus dem sehr verbreiteten Glutamin entsteht. Die Glutaminsäure fehlt keinem echten Eiweißkörper und findet sich speziell in einigen pflanzlichen Proteinen in weit höherem Prozentsatz als sonst ein Eiweißbaustein. Besonders reich an dieser Aminosäure sind die in verdünntem Alkohol löslichen Gliadine, die wie das Weizengliadin über 43% Glutaminsäure enthalten können. Das Vorwiegen dieses Bausteins der Eiweißkörper in unseren wichtigsten pflanzlichen Nahrungs-

1) E. Schulze, Zeitschr. f. physiol. Chem. 57. 67 (1908). — W. Völtz, Landw. Jahrb. 52. 431 (1918). — Eine Übersicht über 128 daraufbezügliche Arbeiten s. bei K. Scharer und A. Strobel, Zeitschr. f. angew. Chem. 38. 601 (1925). Die Arbeiten beziehen sich aber zumeist auf die Ausnutzung des Harnstoffs (s. d.).

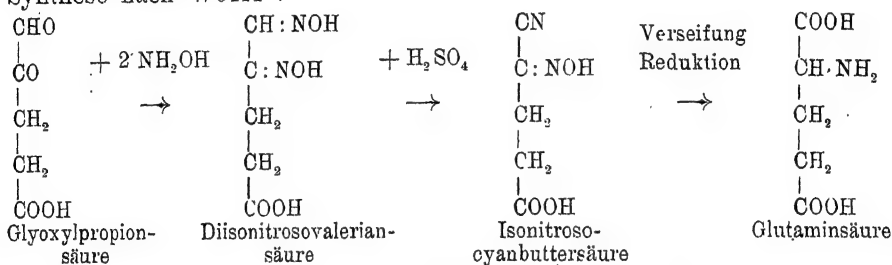
mitteln ist einer der Hauptgründe der physiologischen Minderwertigkeit derselben gegenüber tierischem Eiweiß. Nach Thomas (1909) beträgt die „biologische Wertigkeit“ des Weizenmehls nur 40 %.

Auch viele tierische Eiweißkörper sind reich an Glutaminsäure (10—20 %). Sie läßt sich auch sehr vollkommen bestimmen (als in konzentrierter Salzsäure unlösliches salzsaures Salz).

Die natürliche Glutaminsäure ist rechtsdrehend, sie bildet rhombische Kristalle, die bei 213° unter Zersetzung schmelzen; in Wasser schwer löslich.

Die Konstitution der Glutaminsäure folgt einmal aus ihrem Abbau zu Glutarsäure, dann aus der Synthese. Mit salpetriger Säure wird Glutaminsäure in Oxyglutarsäure übergeführt und diese kann mit Jodwasserstoffsäure zu Glutarsäure reduziert werden (C. Ritthausen, 1868).

Synthese nach Wolff¹:



Mit Cystein bildet Glutaminsäure ein autoxydables Peptid, das Glutathion (s. d.).

Glutamin, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, $[\text{COOH}\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2]$, Amid der Glutaminsäure, entdeckt von E. Schulze und Barbieri in Kürbiskeimlingen (1877), ist von E. Schulze aus einer großen Zahl von Pflanzen dargestellt worden. Es ist ähnlich verbreitet wie Asparagin, tritt mitunter gemeinsam mit diesem auf (Sellerieknollen, Möhren, Helianthuskeimpflanzen); der Gehalt an Asparagin oder Glutamin scheint mit der Kultur sich zu ändern (Zuckerrübensaft, Kürbis, Fichtenkeimlinge). Über die Verbreitung von Asparagin und Glutamin siehe besonders A. Stieger²

Es findet sich in den verschiedensten Pflanzenteilen, in Pflanzen verschiedener Familien, auch in vielen Gymnospermen. Dürfte aber doch nicht allgemein verbreitet sein. Es ist sehr leicht veränderlich und geht schon beim Erwärmen mit Wasser allmählich in Glutaminsäure über. Es ist rechtsdrehend. Verschiedene Präparate gaben wechselnde Werte für die spezifische Drehung, weshalb das Vorkommen weiterer ähnlicher Amide vermutet wurde, die das isolierte Glutamin verunreinigt hätten. Eine nähere Prüfung³ zeigte indessen, daß keine Ursache vorliegt, noch

1) Wolff, Annal. d. Chem. **260**. 79 (1890).

2) A. Stieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 245 (1913).

3) E. Schulze u. G. Trier, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 257 (1912). — Landwirtsch. Versuchsst. **77**. 1 (1912).

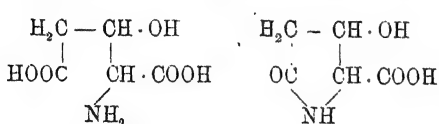
unbekannte Begleiter. des Glutamins anzunehmen. Die ungleichen Werte der optischen Drehung erklären sich aus der Beimengung an Glutaminsäure, die die Präparate enthalten können. Das bei der Hydrolyse zunächst gebildete glutaminsaure Ammonium ist linksdrehend; es verliert beim Eindunsten Ammoniak und geht in die rechtsdrehende freie Säure über.

Glutamin bildet rhombische Tafeln, in Wasser wenig löslich (1:25 bei Zimmertemperatur).

Daß dem Glutamin die oben angegebene Konstitution zukommt und nicht etwa die Aminogruppen an benachbarten Kohlenstoffatomen gebunden sind, zeigte H. Thierfelder¹ durch Überführung des Glutamins mittels Essigsäureanhydrid und Rhodanammonium in Thiohydantyl- und Hydantyl-derivate, die von Johnson und Guest² synthetisch erhalten worden waren.

Bei der Einnahme von Phenylelessigsäure oder von Phenyläthylalkohol, der im Organismus zu Phenylelessigsäure oxydiert wird, scheidet der Mensch Phenylacetylglutamin im Harn aus. Das Glutamin dürfte somit ein primärer Baustein der Proteine sein, wofür auch spricht, daß bei vielen Eiweißstoffen die Menge des abspaltbaren Ammoniaks mit der Ausbeute an Glutaminsäure parallel geht.³ Künstliche glutaminhaltige Polypeptide verhalten sich bei der Abhydrolysierung des Ammoniaks auch ganz ähnlich wie native Proteine (Gliadin).⁴

β -Oxyglutaminsäure, $C_5H_9NO_5$, $[COOH \cdot CHNH_2 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot COOH]$ wurde von Dakin⁵ unter den Hydrolyseprodukten des Caseins, Glutenins und Gliadins gefunden. Sie bildet in Wasser leicht lösliche, dicke Prismen; rechtsdrehend. Bei 105° getrocknet geht sie in die stark linksdrehende Oxyprolidoncarbonsäure über:



Solche Übergänge erhellen die genetische Verwandtschaft zwischen den aliphatischen Aminosäuren der Glutaminsäurereihe und den Pyrrolidoncarbonsäuren (Prolinen) der Eiweißstoffe. Die Glutaminsäure geht leicht in Pyrrolidoncarbonsäure über, die durch Reduktion α -Prolin liefert. Das natürliche Oxyprolin ist eine γ -Oxycarbonsäure, die einer γ -Oxyglutaminsäure entspricht. Letztere Verbindung ist aber noch ebensowenig natürlich nachgewiesen worden, wie das β -Oxyprolin.

1) H. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. **114**. 192 (1921).

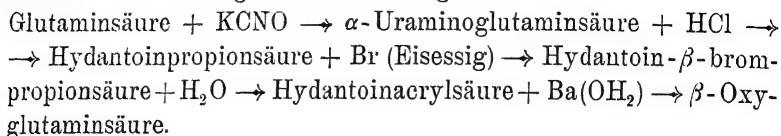
2) Th. B. Johnson u. H. H. Guest, Amer. Chem. Journ. **47**. 242 (1912).

3) H. Thierfelder u. C. P. Sherwin, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 2630 (1914). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **94**. 1 (1915). — H. Thierfelder u. E. Schempp, Pflügers Arch. ges. Physiol. **167**. 280 (1917).

4) H. Thierfelder u. E. v. Cramm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **105**. 58 (1919).

5) H. D. Dakin, Biochem. Journ. **12**. 290 (1918). — **13**. 398 (1919).

Die β -Oxyglutaminsäure wird nach Dakin künstlich am besten aus Glutaminsäure nach folgendem Schema gewonnen:



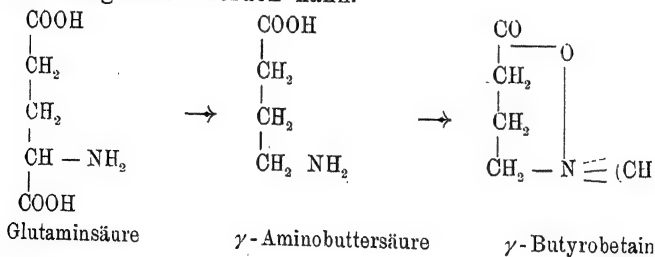
γ -Aminobuttersäure s. S. 81.

Butyrobetain, γ -Trimethylaminobuttersäurebetain, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$. In seinen Untersuchungen über Fleischfäulnis (1885/1886) fand L. Brieger drei Basen, denen er die Formel $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_2$ gab: eine unbenannte Base aus gefaultem Pferdefleisch, das Gadinin aus faulem Dorsch (*Gadus callarias*) und das Typhotoxin, das von Typhuskulturen auf Fleischbrei gewonnen wurde. Es besteht zwar die Möglichkeit, daß diese Basen identisch sind, doch könnte dies erst angenommen werden, wenn die vorläufig noch bestehenden Differenzen sich aufklären ließen. Bisher ist nur die Natur der erstgenannten Base aufgeklärt. Sie ist identisch mit dem von Takeda¹ aus dem Harn mit Phosphor vergifteter Hunde isolierten γ -Trimethylaminobuttersäurebetain. Nach Engeland² findet es sich auch im Harn von Kaninchen, denen man Carnitin gegeben hat.

Das Butyrobetain ist von Willstätter³ zuerst durch Methylierung von γ -Aminobuttersäure dargestellt worden. Im Tierkörper entsteht das Butyrobetain offenbar aus der Glutaminsäure, die wie im Fäulnisversuch zunächst unter Decarboxylierung zunächst in γ -Aminobuttersäure übergehen dürfte.

Das freie Butyrobetain bildet weiße Kristallblättchen mit 3 Mol. (?) Kristallwasser. Leicht löslich in absolutem Alkohol. Schmilzt unter Zersetzung (222°). Niederschläge mit den meisten Alkaloidfällungsmitteln.

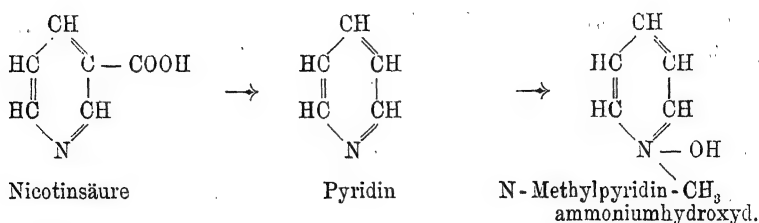
Der γ -Butyrobetain ist seiner Genese nach dem N-Methylpyridinammoniumhydroxyd an die Seite zu stellen, das von der Nicotinsäure über Pyridin abgeleitet werden kann.



1) K. Takeda, Pflügers Arch. d. Physiol. **133**. 365 (1910). — Briegers Base mußte somit der Formel $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$ entsprechen.

2) R. Engeland, Zeitschr. Unters. Nahr.- u. Genußmittel. **16**. 664 (1908).

3) R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **35**. 617 (1902). — R. Engeland u. Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**. 282 (1910).



Weitere Beispiele dieser Art biologischen Umbaus von Aminosäuren sind noch nicht ganz aufgeklärt. Die der Asparaginsäure entstammende β -Aminopropionsäure könnte β -Homobetain bilden, dessen natürliches Auftreten noch problematisch ist. Die Beziehung des Carnitins zu Oxyglutaminsäuren bzw. Oxyaminobuttersäuren ist auch noch nicht ganz klar.

β -Alanin, β -Aminopropionsäure, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$, $[\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}]$ ist ein Spaltungsprodukt des Carnosins und ist daher auch im käuflichen Fleischextrakt enthalten.¹ Nach Ackermann² entsteht es aus Asparaginsäure. Abderhalden und Fodor³ erhielten bei Anwendung bestimmter Mikroben kein β -Alanin. Sie benutzten zum Nachweis die Überführung des Äthylesters in den charakteristisch riechenden Acrylsäureäthylester.

β -Alanin bildet aus Wasser rhombische Prismen. Reagiert in wässriger Lösung schwach sauer; in absolutem Alkohol fast unlöslich. Die Schmelzpunkte werden sehr ungleich angegeben. Mit Phosphorwolframsäure reichliche Fällung.

Homobetaine. Für das natürliche Vorkommen des α -Homobetains (Alaninbetain) fehlen ernstliche Grundlagen, ebenso wie für dasjenige höherer aliphatischer α -Aminosäurenbetaine. Das β -Homobetain, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$, ist isomer mit dem Mydatoxin, das Brieger neben der als Butyrobetain erkannten Base in faulem Pferdefleisch und außerdem in menschlichen Leichenteilen fand.

Nach Ackermann⁴ wäre das Mydatoxin aber identisch mit ϵ -Aminocaprönsäure, die aus Lysin durch Fäulnis entstehen soll. Das natürliche Vorkommen von β -Homobetain (β -Propiobetain) im Fleischextrakt ist von R. Engeland⁵ angegeben worden. Es bildet seidenglänzende Prismen, die in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich sind. F. 126°. Das Goldsalz ist in Wasser ziemlich leicht löslich.

Carnitin, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3$, ist ein Oxybutyrobetain von noch nicht endgültig ermittelter Konstitution. Es wurde 1905 von Gulewitsch und

1) R. Engeland, Zeitschr. Unters. Nahr.- u. Genußm. **16**. 658 (1908),

2) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **56**. 87 (1911).

3) E. Abderhalden u. A. Fodor, Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**. 112 (1913).

4) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**. 273 (1910).

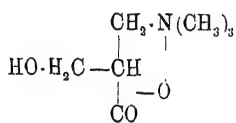
5) R. Engeland, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 2457 (1909).

Krimberg¹ entdeckt. Es ist ein wesentlicher Bestandteil der Extraktivstoffe der Muskeln (Säugetier, Mensch). Es ist identisch mit dem von Fr. Kutscher beschriebenen Novain; ebenso dürfte Kutschers Oblitin nichts anderes als Carnitinäthylester sein und erst bei der Gewinnung der Basen entstehen, nicht im Fleischextrakt präformiert sein.

Carnitin ist in Wasser leicht, mit stark alkalischer Reaktion löslich. In saurer Lösung linksdrehend. $(\alpha)_D = -21^\circ$. Chloraurat F. 153—154°.

Krimberg gab dem Carnitin die Konstitution eines β -Oxybutter-säurebetains. Er konnte durch Erhitzen mit Barythydrat Trimethylamin abspalten. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure entstand γ -Trimethylbutyrobetain. Die Stellung des Hydroxyls wurde auf Grund von Analogien in β -Stellung angenommen (natürliches Vorkommen der β -Oxybuttersäure). Durch die Auffindung der β -Aminobuttersäure (s. o.) gewinnt diese Annahme noch an Bedeutung.

Nun haben aber Rollet² und unabhängig davon Engeland nach der gleichen Methode das Betain der γ -Amino- β -Oxybuttersäure dargestellt und es mit Carnitin nicht identisch gefunden. Sie gingen von Epichlorhydrin aus, das mittels Blausäure in γ -Chlor- β -Oxybuttersäurenitril übergeführt wurde. Dieses wurde selbst (Engeland)³ oder in Form des Äthylesters (Rollet) mit Trimethylamin kondensiert. Die Synthese des isomeren α -Oxybutyrobetains, das nun mit racemischen Carnitin identisch sein sollte, führten E. Fischer und A. Göddertz aus.⁴ Sie hydrolysierten γ -Phtalimido- α -brombuttersäure mit Baryt zur γ -Phtalimido- α -oxybuttersäure, spalteten dann den Phtalsäurerest ab und methylierten die α -Oxybuttersäure zum Betain. Nach Engeland⁵ soll aber dieses synthetisierte Betain nicht mit Carnitin identisch sein. Carnitin spaltet leicht ein Molekül Wasser ab und geht dabei in eine ungesättigte Verbindung über, die Apocarnitin genannt wird. Dies spricht gegen eine α -Stellung des Hydroxyls. Engeland gibt daher dem Carnitin die nebenstehende Formel. Das Apocarnitin soll identisch sein mit jener Verbindung, die Krimberg als γ -Butyrobetain identifizierte; es ist jedenfalls merkwürdig, daß beim Erhitzen des Carnitins mit konz. Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor auf höhere Temperatur eine ungesättigte Verbindung (Apocarnitin) entstehen soll. Krimberg hatte die Identität seines Reduktionsproduktes mit synthetischem γ -Buty-



1) W. Gulewitsch u. R. Krimberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 326 (1905). — **47**. 471 (1906). — R. Krimberg, ebd. **48**. 412. — **49**. 89. — **50**. 361 (1906). — **53**. 514 (1907). — Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 3878 (1909).

2) A. Rollet, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**. 60 (1910).

3) R. Engeland, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 2705 (1910).

4) E. Fischer u. A. Göddertz, ebd. **43**. 3272 (1910).

5) R. Engeland, ebd. **54**. 2208 (1921).

robetain auch durch kristallographische Vergleichung der Gold- und Platinsalze festgestellt. Ferner gibt Engeland zu, daß die Hydrierung des Apocarnitins zu Präparaten führt, die denen des γ -Butyrobetains entsprechen (Goldsalz). Man wird das Carnitin somit bis auf weiteres doch als ein Hydroxyderivat der γ -Trimethylaminobuttersäure ansprechen dürfen. Zur Bestimmung der Stellung der Hydroxylgruppe werden die synthetisierten Betaine in ihre optischen Komponenten gespalten werden müssen, was noch nicht geschehen ist.

2. Aromatische und fettaromatische Basen

Unter den natürlichen basischen Benzolderivaten findet man nur ganz vereinzelt solche, die als aromatische Basen bezeichnet werden können, insofern sie als Derivate des Anilins ihren basischen Rest direkt mit dem aromatischen Kern verbunden enthalten. Von den spezifischen Pflanzenbasen oder Alkaloiden im engeren Sinne ist hier nur das Damascenin zu nennen, von verbreiteten Verbindungen die Ester der Anthranilsäure. Alle übrigen näher bekannten verbreiteten oder spezifischen natürlichen Basen mit aromatischen Resten sind entweder fettaromatische Basen oder es sind Kondensationsprodukte aus Benzol- mit heterocyclischen Kernen.¹ An dieser Stelle werden die aliphatischen Basen mit aromatischen Kernen behandelt. Ihre Verwandtschaft mit den aromatischen Aminosäuren der Proteine ist durchsichtig; sie ist mehrfach auch experimentell sichergestellt worden.

Auch die natürliche Abstammung der rein-aromatischen Basen von einem Proteinbaustein, nämlich dem Tryptophan, erscheint, wie nachstehend gezeigt wird, sehr naheliegend.

Rein-aromatische Basen. — Anilinderivate

Das Anilin selbst kommt nicht natürlich vor. Eine Möglichkeit wäre gegeben durch den biologischen Abbau des Tryptophans. Dieses wird durch *B. subtilis*, wie T. Sasaki² fand, zu Anthranilsäure abgebaut. Aus 12 g Tryptophan wurden 0,63 g Anthranilsäure isoliert. Ein weiterer Abbau durch Entcarboxylierung wie er für Aminosäuren mit aliphatischem Basenrest bekannt ist, findet offenbar nicht statt, vielleicht der Giftigkeit des Anilins wegen, obwohl ja auch das dem Anilin konforme Phenol trotz seiner desinfizierenden Wirkung ein Produkt der Bakterientätigkeit (*B. phenologenes*) im Darm ist.

Damit ist der schon vermutete Zusammenhang der natürlichen Anilinderivate mit dem Tryptophan auch bewiesen worden. Zu diesen natürlichen Anilinderivaten ist auch der „König der Farbstoffe“ der Indigo zu zählen. Die Anthr-anil-säure ist zuerst von C. J. Fritzsche (1841)

1) Über die Sonderstellung des Colchicins s. d.

2) T. Sasaki, Journ. Biochem. 2. 251 (1923).

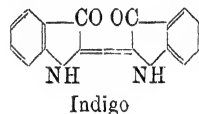
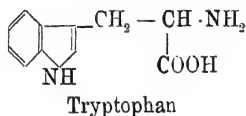
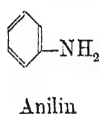
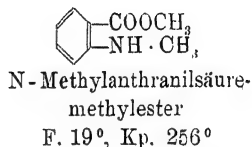
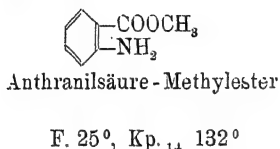
aus dem Indigo durch Kochen mit Kali gewonnen worden. Sie ist seit dem Jahre 1897 umgekehrt ein wichtiges Zwischenprodukt der künstlichen Synthese des Indigos. Die Beziehungen zwischen Indigo, Anthranilsäure, Anilin und schließlich auch Tryptophan sind auch in der Nomenclatur fixiert. Der Indigo hieß altindisch Nili (von nil = blau), daraus wurde das portugiesische Anil. Das Tryptophan ist „das bei der tryptischen Verdauung Erscheinende“ (Proteinchromogen), das sich lange vor seiner Isolierung schon durch Farbenreaktionen kenntlich machte. Eine dieser Reaktionen ist die Indigobildung aus dem Harnindican (Indoxyl), das seine Entstehung dem Tryptophanabbau verdankt.

Das Anilin erhielt diesen Namen von Fritzsche, der es 1840 bei der Destillation von Indigo mit starker Lauge erhielt. Der erste Entdecker des Anilins, Unverdorben 1826, hatte das Anilin durch trockene Destillation von Indigo gewonnen. Er hatte die Base aber ungeschickterweise Kristallin genannt, eine Bezeichnung, die sich nicht einbürgern konnte, da man, wie Berzelius hervorhob, einem Körper nicht den Namen von einer Eigenschaft geben sollte, die den meisten Körpern (Verbindungen) angehört. Allerdings konnte es damals noch recht auffallen, von einer künstlich gewonnenen Base kristallisierende Salze mit Säuren zu erhalten, da ja erst eine Anzahl Pflanzenbasen, aber noch keine künstliche Base bekannt war. Im Jahre 1834 fand dann F. F. Runge im Steinkohlenteer mehrere Basen, wie das Kyanol (Anilin), das Pyrrol und das Leukol (Chinolin). Die Grundlage zur Erkenntnis der chemischen Natur des Anilins brachte die Beobachtung von N. Zinin (1842), daß Nitrobenzol durch Reduktion in eine Base überführbar sei, die er Benzidam nannte. Im folgenden Jahre erkannte A. W. Hofmann die Identität aller dieser Basen, des Kristallins, Kyanols, Anilins und Benzidams. Die Base sollte nun Phenamid heißen, sobald sich die Vermutung bestätigte, daß es sich um das dem Phenol entsprechende Amid handle. Es bürgerte sich aber die Bezeichnung Anilin ein.

Die industrielle Beschäftigung mit dem Anilin und seinen Derivaten mußte bald auch das Interesse an seiner Wirkung auf Menschen und Tiere wachrufen. War doch die Giftigkeit der neuen künstlichen Farbstoffe, der „Anilinfarbstoffe“, ein Hemmschuh gegen ihre Verbreitung. Aber noch in anderer Hinsicht interessierte das physiologische Verhalten der Anilinderivate. Die Anhäufung von Nebenprodukten aus der Teerfarbstoffindustrie ließ nach neuen Verwertungsmöglichkeiten für diese suchen und man fand, durch glückliche Zufälle unterstützt, eine Anzahl Arzneimittel, die den Auftakt für die später sich lebhaft entwickelnde Industrie der synthetischen Arzneimittel bildeten. Über die historische Entwicklung dieser interessanten Beziehungen wird bei der Besprechung der Versuche zur Synthese des Chinins näheres zu sagen sein. Diese Versuche, vom Anilin zum Chinin zu gelangen, bzw. die Eigenschaften

des Chinins an Anilinderivaten nachzuahmen, führten nicht nur zur Entdeckung der ersten künstlichen Heilmittel, sondern hatten schon viel früher auch zu jener des ersten künstlichen Teerfarbstoffs geführt.

Die Anthranilsäure, Anilin-o-carbonsäure, o-Aminobenzoesäure, $C_7H_7NO_2$, ist bisher stets nur in Form von Methylestern aufgefunden worden, entweder als Anthranilsäure-Methylester oder als N-Methylantranilsäure-methylester:



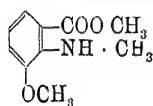
Die Anthranilsäure ist ein Spaltungsprodukt mehrerer Alkaloide der Aconitgruppe, so des Lycaconitins, des Myoctonins und des Lappaconitins.

Der Methylester wird nicht selten, meist gemeinsam mit Indol, in ätherischen Ölen angetroffen. Er ist ein wesentlicher Bestandteil des Orangenschalen- und Jasminblütenöls, wurde ferner gefunden im Öl von Robinia Pseudacacia, im Blütenöl von Cheiranthus Cheiri, der Tuberosen, von Citrus u. a. Nach F. B. Power und V. R. Chesnut¹ sollen die meisten Traubensäfte diesen Ester enthalten, der in verdünnter Lösung charakteristisch traubenartig riecht und am spezifischen Aroma der Trauben beteiligt ist.² Zum Nachweis dient die Destillation mit Wasserdampf, Ausziehen des Destillats mit Chloroform, Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol.

Der N-Methylantranilsäure-methylester ist nachgewiesen im Rautenöl, Mandarinenöl, im Öl von Kämpferia ethelae.

Sein 3-Methoxylderivat ist das Damascenin.

Damascenin, $C_{10}H_{13}NO_3$, ist zuerst von E. Schneider (Dissertation Erlangen 1889) aus Nigella damascena (Ranunculaceae) isoliert worden und erhielt die Formel $C_{10}H_{15}NO_3$. O. Keller fand die gleiche Base auch in N. aristata³, hielt



1) F. B. Power u. V. R. Chesnut, Journ. Agric. Res. **23**. 47 (1923). — F. B. Power, Journ. Amer. Chem. Soc. **43**. 377 (1921). — Power u. Chesnut, ebd. **43**. 1741 (1921).

2) Es wurde daher vermutet, daß er künstlich zugesetzt werde. Die Menge des Esters in natürlichen Traubenmosten überstieg nie 2 mg pro Liter. Über seine Bestimmung s. a. R. D. Scott, Ind. and. Engin. Chem. **15**. 732 (1923).

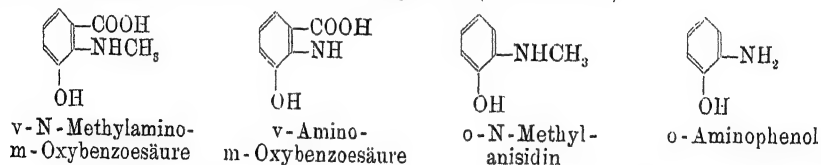
3) Andere Nigellaarten enthalten kein Damascenin und nur Spuren von Basen von alkaloidähnlichen Reaktionen. Auf Grund mikrochemischer Beobachtungen glaubt G. Boelling (Dissertat. Erlangen 1900), daß im Samen von N. damascena noch ein zweites Alkaloid auftrete; Pellacani (1883) hatte für die Samen von Schwarzkümmel (N. sativa) die nicht näher untersuchten Basen Nigellin und Connigellin angegeben.

sie aber für ein höheres Homologes (Methyldamascenin). Er nahm mit H. Pommerehne an, die Base aus *N. damascena* entspreche der Formel $C_9H_{11}NO_3$ und lasse sich durch Alkalien in eine isomere, weniger basische Verbindung umwandeln, die Damascenin-S (Säure) genannt wurde. Ewins zeigte dann, daß dieses Damascenin-S tatsächlich der freien Säure entspreche, während das natürliche Damascenin den Methyl-ester dieser Carbonsäure darstelle. Kellers Methyldamascenin ist somit nichts anderes als Damascenin und die Verbindungen der Formel $C_9H_{11}NO_3$ waren mehr oder weniger verseifte Damascenine. Der Chemismus des Damascenins ist durch die Synthesen von Ewins, sowie von A. Kaufmann und Rothlin vollkommen aufgeklärt.¹

Isolierung. Ewins erhielt eine Ausbeute von 0,32 % aus den Samen nach folgender Methode: Die gemahlenden Samen wurden mit Leichtpetroleum ausgezogen, dem Extrakt die Base mit verdünnter Salzsäure entnommen. Der wässerigen Lösung des salzsauren Salzes wird nach Sodazusatz durch Ausschütteln mit Äther die freie Base entzogen, die durch Vakuumdestillation gereinigt wird.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Damascenin bildet eine kristallinische Masse, die schon bei 24—26° schmilzt und bei 270° siedet. Wenig löslich in Wasser, leicht in organischen Lösungsmitteln, und zwar mit blauer Fluorescenz. Die Salze kristallisieren gut. Chlorhydrat. F. 156°, mit 1 Mol H_2O 122°; Nitrat. F. 94—95°; Pikrat F. 158—159°. Die gebräuchlichen Alkaloidreagentien geben Fällungen. Mikrochemischer Nachweis s. G. Boelling.

Konstitution. Abbau und Synthese. Verseifung mit Säuren oder Alkali führt zu Damasceninsäure und Methylalkohol. Damasceninsäure durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure entmethyliert, liefert einfache Derivate der *m*-Oxybenzoesäure, die unter CO_2 -Verlust in die entsprechenden Aminophenole übergehen (O. Keller):



Zur Synthese ging Ewins von *m*-Oxybenzoesäure aus, die über den Methyläther, dessen Nitroderivat, durch Reduktion zum Amin führte, welches mit Methyljodid Damasceninsäure lieferte, welche mit Methylalkohol sich zum Damascenin esterifizieren ließ.

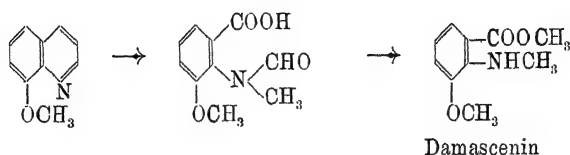
¹) H. Pommerehne, Arch. d. Pharm. **237**. 475 (1899). — **238**. 531 (1900). — **239**. 34 (1901). — **242**. 295 (1904).

O. Keller, Arch. d. Pharm. **242**. 299 (1904). — **246**. 1 (1908).

A. J. Ewins, Journ. Chem. Soc. **101**. 544 (1912).

A. Kaufmann u. Rothlin, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 578 (1916).

A. Kaufmann und Rothlin behandelten 8-Methoxychinolin mit Dimethylsulfat und oxydierten das Additionsprodukt mit Permanganat in neutraler Lösung zu Formyldamasceninsäure, welche mit methylalkoholischer Salzsäure gekocht, direkt in Damascenin übergeht:



Nach E. Schneider hat das Damascenin seinen Sitz in der Samenschale, während G. Boelling es im ganzen Samen verteilt fand. Aus *N. aristata*-Samen erhielt O. Keller nur 0,1 % Alkaloide, aus *N. damascena* das 5—6fache an salzsaurem Salz. Damascenin hat narkotische Eigenschaften.

Fett-aromatische Basen

Phenyläthylamin, $C_8H_{11}N$, ist ein Produkt der Eiweißfäulnis. Im Jahre 1876 fand M. Nencki¹ diese Base in gefaulter Gelatine. Es war das erste „Ptomain“, das als chemisches Individuum isoliert wurde. Nencki hielt es für Collidin, also ein homologes Pyridin. K. Spiro² fand 1902, daß es sich um eine aromatische Base, das dem Phenylalanin entsprechende Amin handle. Sie ist auch identisch mit dem von Thudichum beschriebenen Protoconin. Die gleiche Base ist wiederholt bei bakteriellen Zersetzungen nachgewiesen worden; weiter wurden ähnliche Basen gefunden, die ebenfalls für Pyridinderivate³ gehalten wurden. Sie sind noch nicht mit Sicherheit identifiziert worden. Es handelt sich aber offenbar entweder um Phenyläthylamin selbst oder Homologe, wahrscheinlich N- CH_3 -Derivate.⁴ Zu diesen fraglichen Basen gehören die von Gautier und Etard⁵, Öchsner de Coninck⁶, Emmerling⁷ (Hydrolutidin, Hydrocollidin, Parvolin usw.) beschriebenen.

1) M. Nencki, Journ. f. prakt. Chem. (2) **17**. 105 (1876). — **26**. 47 (1882).

2) K. Spiro, Hofmeisters Beiträge z. chem. Phys. u. Pathol. **1**. 350 (1902).

3) Mit Ausnahme des aus dem Trigonellin abstammenden Methylpyridinammoniumhydroxyds sind bisher keine einfachen Pyridinbasen natürlich gefunden worden, s. S. 18.

4) Über N-Methylphenyläthylamin s. Tr. B. Johnson u. H. H. Guest, Amer. Chem. Journ. **42**. 340 (1909). — G. Barger u. A. J. Ewins, Journ. Chem. Soc. **97**. 2253 (1910). — Dimethylphenyläthylamin: Johnson u. Guest, Journ. Amer. Chem. Soc. **32**. 761 (1910). — J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 3209 (1910).

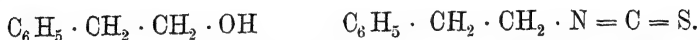
5) A. Gautier u. A. Etard, Compt. rend. de l'Acad. **94**. 1598 (1882). — **97**. 263 (1883).

6) Öchsner de Coninck, ebd. **106**. 858 (1888).

7) O. Emmerling, Ber. d. d. chem. Ges. **29**. 2721 (1896). — **30**. 1863 (1897).

Phenyläthylamin fand C. Reuter¹ im Autolysat von *Boletus edulis*, E. Winterstein und W. Bissegger² in Emmentaler Käse. Über die Bedingungen des bakteriellen Abbaus aus Phenylalanin s. Amatsu und Tsudji.³ Über die Identität mit der Base von *Viscum album* s. bei einfache Pyrrolbasen (Protoalkaloide).

Auf die intermediäre Bildung von Phenyläthylamin in höheren Pflanzen, in welchen es mit Sicherheit noch nicht gefunden wurde, deutet das Auftreten des Phenyläthylalkohols, der den Hauptbestandteil des Riechstoffs der Rosen bildet; ferner jenes des Phenyläthylsenföls der Brunnenkresse, der Winterkresse und des ätherischen Öls von *Reseda odorata*.



Phenyläthylamin bildet eine farblose, bei 198° siedende, alkalisch reagierende Flüssigkeit von eigentümlichem Geruch. Zieht an der Luft Kohlensäure an.

Es ist synthetisch leicht zugänglich.⁴ Aus Phenylalanin entsteht es durch rasches Erhitzen. Im Tierkörper wird es oxydiert, wahrscheinlich zu Phenylelessigsäure. Es ist kaum giftig. Injiziert zeigt es die sympathomimetischen Wirkungen der Amine, Blutdrucksteigerung, Erweiterung der Pupille usw. und zwar stärker als die aliphatischen Amine, aber weit schwächer als Tyramin und Adrenalin.

Phenylalanin, β -Phenyl- α -aminopropionsäure, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$, $[\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}]$. Entdeckt von E. Schulze und Barbieri in etioliierten Keimlingen von *Lupinus luteus* (1879). Wiederholt in Keimpflanzen nachgewiesen, in unreifen Samen, in Pilzen (*Boletus edulis*, *Cortinellus*). Es entsteht bei der Hydrolyse der Eiweißstoffe (E. Schulze 1883) und scheint in wahren Proteinen nie zu fehlen, wiewohl es meist nur in geringem Prozentgehalt erhalten wurde. Den größten Phenylalaningehalt fand man bisher beim Zein aus Mais (6,5—7%).

Das natürliche, linksdrehende Phenylalanin kristallisiert wasserhaltig in Blättchen. F. gegen 280°. Wenig löslich in Wasser.⁵

Dem Phenylalanin stehen einige aromatische stickstofffreie Säuren nahe, die für die Alkaloidchemie insofern von Interesse sind, als sie selbst Spaltungsprodukte von Alkaloiden darstellen. Hierher gehören die Zimtsäuren und die Truxillsäuren, die Tropa- und Atropasäure.

1) C. Reuter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 78. 167 (1912).

2) E. Winterstein u. W. Bissegger, ebd. 47. 28 (1906).

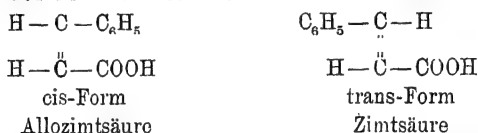
3) H. Amatsu u. M. Tsudji, s. M. Guggenheim, Biogene Amine. S. 274.

4) Am einfachsten durch Reduktion von Benzylcyanid mit Natrium.

5) Phenylalanin ist nach vielen Methoden synthetisch dargestellt worden. S. Biochem. Handlex. 4. 672 (1911). — H. L. Wheeler u. Ch. Hoffmann, Amer. Chem. Journ. 45. 368 (1911). — T. Sasaki, Ber. d. d. chem. Ges. 54. 163 (1921). — Siehe bei Tyrosin.

Zimtsäure, $C_9H_8O_2$, wurde 1780 von Trommsdorff entdeckt; sie findet sich frei und als Ester in Sekreten, im Storax, Peru-, Tolubalsam, in der Sumatrabenzoë, Xanthorrhoeaharz, in der Aloe, im Cassiaöl, in den Blättern von Globulariarten usw. Als Ester im Alkaloid Cinnamomylcocain. Nadeln oder Prismen. F. 133° , Kp. 300° ; in heißem Wasser leicht löslich.

In den Blättern der Cocapflanze treten in Form von Alkaloiden zwei Formen der Zimtsäure auf, die sich von der gewöhnlichen unterscheiden. Die eine, Allozimtsäure, schmilzt bei 68° , die andere, Isozimtsäure, bei 58° . Zimtsäure und Allozimtsäure sind stereoisomer.



Allozimtsäure ist trimorph; man kennt außer den beiden in Cocablättern auftretenden Säuren Allozimtsäure und Isozimtsäure noch eine dritte Säure vom Schmelzpunkt 42° , die der gleichen stereochemischen Konfiguration entspricht.

Truxillsäuren, $C_{18}H_{16}O_4$, Spaltungsprodukte der Truxilline, Cocaine aus Truxillo-Coca. In zwei isomeren Formen auftretend, die beide durch Destillation in Zimtsäure übergeführt werden können.¹



α -Säure, F. 274° , entsteht auch bei Belichtung der Zimtsäure.

β -Säure, F. 206° , bildet ein Anhydrid. F. 116° .

Tropasäure, $C_9H_{10}O_8$, Spaltungsprodukt des Atropins und Scopolamins. Die natürliche Säure ist inaktiv. F. $117-118^\circ$. $C_6H_5 \cdot CH \begin{smallmatrix} \nearrow COOH \\ \searrow CH_2OH \end{smallmatrix}$ Isomer ist die Phenylmilchsäure, die nach F. Ehrlich und Jacobsen² in rechtsdrehender Form durch Vergärung von d, l-Phenylalanin mittels *Oidium lactis* erhalten werden kann. F. 124° .

Atropasäure, $C_9H_8O_2$, Spaltungsprodukt der Alkaloide Atropamin, Belladonin, Mandragorin. Nadeln. F. 106° . $C_6H_5 \cdot C \begin{smallmatrix} \nearrow COOH \\ \searrow CH_2 \end{smallmatrix}$

Schließlich wäre noch der Benzoesäure, $C_6H_5 \cdot COOH$, zu gedenken, die sowohl als freie Säure, wie als Ester im Pflanzenreich sehr verbreitet ist. Im Tierkörper tritt sie als Oxydationsprodukt der aromatischen Nahrungsbestandteile vornehmlich mit Glykokoll gepaart als Hippursäure

1) Zur Stereochemie der Truxillsäuren, von welchen eine ganze Anzahl künstlich gewonnen wurden, s. R. Störmer u. Mitarbeiter, Ber. d. d. chem. Ges. **52**. 1255 (1919). — **53**. 497 (1920). — **54**. 77, 85, 96 (1921). — **55**. 1860 (1922). — **56**. 1683 (1923). — **57**. 15 (1924). — H. Stobbe u. Zschoch, ebd. **56**. 576 (1923). — A. W. K. de Jong, ebd. **55**. 463 (1922). — Eine δ -Truxillsäure wies de Jong in javanischen Cocablättern nach.

2) F. Ehrlich u. Jacobsen, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 888 (1911).

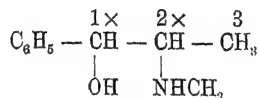
auf. Sie ist ein Spaltungsprodukt der Alkaloide Cocain, Benzoyllecgonin, Tropacocain, des Aconitins und verwandter Basen (Pikroaconitin usw.). Benzoessäure bildet weiße, glänzende Blättchen. F. 121°. Kp. 249°. Leicht sublimierbar; mit Wasserdämpfen flüchtig. In heißem Wasser gut löslich.

Dem Phenyläthylamin stehen konstitutiv nahe die spezifischen Basen der Ephedraarten.

Ephedrin

Ephedrin und Pseudoephedrin sind zwei stereoisomere Basen, die zu den ganz wenigen spezifischen stickstoffhaltigen Verbindungen gehören, die man bisher bei nachtsamigen Pflanzen angetroffen hat. Da diese beiden Basen leicht ineinander überführbar sind, ist es wohl möglich, daß sie auch nebeneinander in ihrer Stammpflanze *Ephedra vulgaris* (Gnetaceae) vorkommen. Ephedrin ist die Base der *E. vulgaris* Rich., während Pseudoephedrin in der Varietät *E. vulgaris* var. *helvetica* auftritt. *Ephedra* vulg. ist eine alte Heilpflanze der Länder um das schwarze Meer. Sie ist identisch mit *E. distachya*, während die Art *E. monostachya* und andere Verwandte, die ebenfalls als Volksheilmittel (Rußland) dienen, wenig untersucht sind. Das Alkaloid von *E. monostachya* hat Spehr (1891) ebenfalls Ephedrin genannt, obwohl es sowohl chemisch als physiologisch sich von den sehr gut studierten Ephedrinen von *E. vulgaris* unterscheidet.

Ephedrin wurde 1887 von Nagai aufgefunden, Pseudoephedrin 1893 von E. Merck, der die Zusammensetzung $C_{10}H_{15}NO$ ermittelte. Die Konstitutionserforschung wurde hauptsächlich am Pseudoephedrin durchgeführt. Die schon von Ladenburg und Öhlschlägel (1889) gefundene Konstitution, wonach die Basen als 1-Phenyl-1-hydroxy-2-methylaminopropan



erscheinen, ist neuerdings durch die Synthese bestätigt worden. Die beiden C-Atome 1× und 2× sind asymmetrisch und bedingen 6 stereoisomere Formen, die sich durch die räumliche Lage der OH- und NH-CH₃-Gruppen unterscheiden. Durch Einwirkung von Säuren kann man vom Ephedrin zum Pseudoephedrin und auch wieder zurück gelangen. Dagegen lassen sich die Basen durch Erhitzen mit Barytwasser weder ineinander überführen, noch racemisieren.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Ephedrin bildet farblose Kristalle, F. 39° (als Hydrat), 73–74° (wasserfrei). Siedet unzersetzt bei 255°. Löslich in Wasser, Alkohol und Äther. $[\alpha]_D = -6^\circ$. Pseudoephedrin kristallisiert in rhombischen Tafeln. F. 118–119°. Schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Äther. $[\alpha]_D = +50^\circ$. Die Basen

sind also keine optischen Antipoden. Keine charakteristischen Reaktionen. Zum Nachweis können die Schmelzpunkte und das Drehungsvermögen der freien Basen und ihrer salzsauren Salze dienen (für Ephedrin-Chlorhydrat $F. 215^{\circ}$, $\alpha_D = -36^{\circ}$; für Pseudoephedrin-Chlorhydrat $F. 182^{\circ}$, $[\alpha]_D = +62^{\circ}$). Das Goldsalz entwickelt beim Kochen in wässriger Lösung Benzaldehyd und Methylamin, die am Geruch erkannt werden.

Chemische Konstitution.¹ Oxydationsmittel bilden je nach den Umständen Benzaldehyd oder Benzoësäure, wodurch der Benzolrest nachgewiesen und die Stellung der Hydroxylgruppe am gleichen C-Atome wahrscheinlich gemacht wird. Der alkoholische Charakter der Hydroxylgruppe ergibt sich aus der Bildung eines Dibenzoylderivates. Der 2. Benzoylrest tritt an die sekundäre Amingruppe; diese Gruppe ($-\text{NHCH}_3$) wird ferner nachgewiesen durch die Bildung eines Nitrosamins und durch die Abspaltung von Methylamin beim Erhitzen mit Salzsäure und bei oxydativen Eingriffen. Die Stellung der OH- und NHCH_3 -Gruppe ist später wieder in Zweifel gezogen worden (H. Emde, E. Schmidt und Bümbling), doch mit Unrecht. Die NHCH_3 -Gruppe kann schon deshalb nicht am endständigen C-Atom stehen, weil sonst nur ein asymmetrisches C-Atom vorhanden wäre. Die beiden natürlichen Basen müßten dann als optische Antipoden gleichstarkes Drehungsvermögen besitzen. Ersetzt man die OH-Gruppe durch Reduktion durch H, so bleibt in den entstandenen Verbindungen die optische Aktivität noch erhalten, also muß ein zweites C-Atom vorhanden sein, daß durch die Bindung an $-\text{NHCH}_3$ asymmetrisch ist: $-\dot{\text{C}}\text{H}(\text{NH}\cdot\text{CH}_3) - \text{CH}_3$. Schwierigkeiten machte auch die Deutung des Destillationsverlaufs der salzsauren Ephedrine und der Abbau nach Hofmann. Diese Reaktionen vermochte dann Rabe zu erklären: Ephedrinchlorhydrat wird bei der Destillation in salzsaures Methylamin und in Phenyläthylketon (Propiophenon) ge-

1) A. Ladenburg u. Ölschlägel, Ber. d. d. chem. Ges. **22**. 1823 (1889).

E. Merck, Jahresberichte **1893**. 13.

R. Miller, Arch. d. Pharm. **240**. 481 (1902).

E. Fourneau, Journ. Pharm. Chim. **20**. 481 (1904). — **25**. 593 (1907). —

E. Fourneau u. Puyal, Annal. soc. esp. Fis. Quim. **20**. 394 (1922). — E. Fourneau u. S. Kanac, Bull. Soc. Chim. (4) **35**. 614 (1924).

H. Emde, Arch. d. Pharm. **244**. 241 (1906). — **245**. 662 (1907).

E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **243**. 73 (1905). — **244**. 329 (1906). — **246**. 210 (1908). — **249**. 305 (1911). — **251**. 320 (1913). — **252**. 89 (1914). — **253**. 52 (1915). — Apoth. Zeitg. **26**. 368 (1911). — **28**. 667 (1913).

E. Schmidt u. Bümbling, Arch. d. Pharm. **247**. 141 (1909). — E. Schmidt u. F. W. Calließ, ebd. **250**. 154 (1912).

J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **246**. 566 (1908).

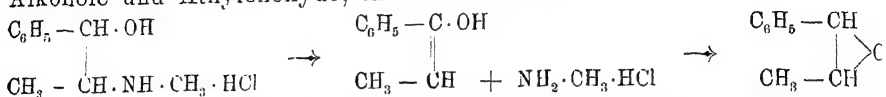
P. Rabe, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 824 (1911).

A. Eberhard, Arch. d. Pharm. **253**. 62 (1915). — **258**. 97 (1920).

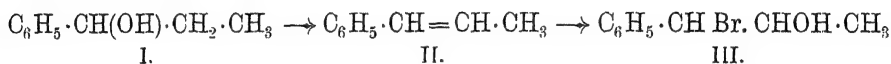
E. Späth u. R. Göhring, Monatsh. f. Chem. **41**. 319 (1920). — E. Späth, Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 197 (1925). — E. Späth u. G. Koller, ebd. **58**. 1268 (1925).

Winterstein-Trier, Alkaloide. 2. Aufl.

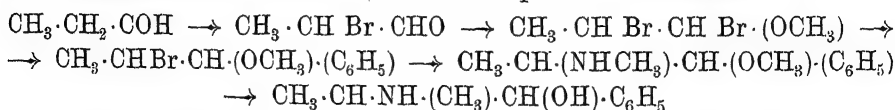
spalten, da es als 1,2-Hydramin (als Hydroxy-Amin mit benachbarten Gruppen) die auch bei andern Alkaloiden (Chinin, Narcotin) beobachtete Hydraminspaltung erfährt, wobei unter Abspaltung des Aminrestes ein Keton gebildet wird. Zwischenprodukte dieser Spaltung sind ungesättigte Alkohole und Äthylenoxyde, in unserem Falle:



Die Synthese der verschiedenen stereoisomeren Ephedrine durch E. Späth und R. Göhring brachte nun völlige Klarheit, nachdem frühere synthetische Arbeiten (E. Schmidt, E. Fourneau, A. Eberhard) keine einwandfreien Resultate gebracht hatten. A. Eberhard reduzierte α -Methylaminopropiophenon katalytisch (mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium) und nahm an, so zu racemischem Ephedrin und Pseudoephedrin gelangt zu sein. E. Fourneau und Puyal gingen vom Phenyläthylcarbinol I aus, welches durch Wasserabspaltung in die ungesättigte Verbindung II umgewandelt wurde, die mit Hypobromit und dann mit Methylamin behandelt in Ephedrin hätte übergehen sollen. E. Fourneau und S. Kanao erkannten dann aber, daß die Anlagerung des Hypobromits in der nicht gewünschten Weise erfolgt sei, die zu einer strukturisomeren Verbindung III führte:



Weder Eberhard noch Fourneau gelang es, die natürlichen Basen zu racemisieren oder ihre synthetisch erhaltenen Racemkörper zu spalten. Sie konnten daher keinen direkten Vergleich mit den natürlichen Ephedrinen ausführen. Dies gelang erst E. Späth und R. Göhring; sie stellten alle 6 Stereoisomere dar. Sie gingen von Propionaldehyd aus, der erst bromiert und dann mit Methylalkohol und Bromwasserstoff in 1,2-Dibrom-1-methoxypropan übergeführt wurde. Mit Phenylmagnesiumbromid wurde nach Grignard ein Additionsprodukt erhalten, das nach Zersetzung mit Wasser und Salzsäure 1-Phenyl-1-methoxy-2-brompropan lieferte. Mit Methylamin wurde in 1-Phenyl-1-methoxy-2-methylamino- propan übergeführt, worauf nach Abspaltung der Methoxylgruppe mittels Bromwasserstoffsäure racemisches Pseudoephedrin resultierte.



Eine neuere Synthese des Pseudoephedrins aus Benzaldehyd und Äthylmagnesiumbromid führt zunächst zu Äthylphenylcarbinol, das unter Wasserabspaltung in α -Phenylpropylen übergeführt wird. Unter Anlagerung von Brom entsteht daraus 1-Phenyl-1,2-dibrompropan. Das

α -ständige Bromatom läßt sich durch OCH_3 ersetzen durch Erhitzen mit Methylalkohol, das zweite durch die Gruppe $\text{NH}\cdot\text{CH}_3$. Verseifung liefert dann rac. Pseudoephedrin.

Dieses racemische Pseudoephedrin ist gekennzeichnet durch ein unregelmäßig zusammengesetztes Goldsalz, F. 186—187°, das auf 2 Mol. Base 1 Teil Au Cl_3 aufweist. Die freie Base schmilzt bei 118°, das Chlorhydrat bei 164°. Die Spaltung mit Weinsäure führt zu d-u-l-Pseudoephedrin, deren Chlorhydrate beide bei 182° schmelzen, im Gemisch aber bei 164°. Die d-Verbindung ist identisch mit dem natürlichen Pseudoephedrin. Aurat. F. 126°, regelmäßig zusammengesetzt. Durch 15-stündiges Erhitzen von d-Pseudoephedrin mit Salzsäure wird es in l-Ephedrinchlorhydrat übergeführt, identisch mit dem natürlichen Ephedrin. Ebenso kann man vom l-Pseudoephedrin zum d-Ephedrin gelangen und das äquimol. Gemisch der so gewonnenen Ephedrine bildet racem. Ephedrin.

Physiologische Wirkung. Das Ephedrin findet eine gewisse Anwendung in der Augenheilkunde. Im Gemisch mit Homatropin bildet es das Präparat Mydrin (E. Merck). Die Ephedraalkaloide ähneln in ihrer Wirkung auf den Dilator der Iris dem Cocain. Sie wirken viel schwächer mydriatisch als die Solanaceenbasen; man muß daher höhere Konzentrationen anwenden, was infolge der geringeren Giftigkeit auch geschehen kann. Vergiftungen sind bisher nicht bekannt geworden. Die Akkomodationsfähigkeit des Auges wird nicht vermindert. Das Mydrin wird für diagnostische Zwecke empfohlen, wenn es darauf ankommt die Pupille nur für kurze Zeit stark zu erweitern.

Bemerkenswert ist ferner die starke Kontraktion der peripheren Blutgefäße, damit im Zusammenhang eine Erhöhung der Körpertemperatur durch Verhinderung der Wärmeabgabe. K. K. Chen u. C. F. Schmidt¹ haben neuerdings eine pharmakologische Untersuchung des Ephedrins im Vergleich zum strukturell ähnlichen Tyramin und Adrenalin durchgeführt. Es wirkt danach als Sympatikus-Reizmittel ähnlich wie Adrenalin. Die anregende Wirkung auf den Blutkreislauf ist anhaltender als beim Adrenalin. Die minimale letale Dosis ist 0,1—0,145 g pro kg Ratte.

Das Ephedrin von Spehr (s. S. 112) hat die empirische Formel $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ und bildet Kristalle, die bei 112° schmelzen. Diese Base von brennendem Geschmack und schwachen physiologischen Eigenschaften sollte das wirksame Prinzip der in Bessarabien gegen Gicht und Syphilis angewandten Wurzel der genannten Pflanze darstellen. Es zeigt keine mydriatische, dagegen lokalanästhesierende Eigenschaften.

Oxyphenylalkylamine. Als Muttersubstanzen dieser Verbindungen sind Tyrosin und Dioxypheylalanin zu betrachten.

1) K. K. Chen u. C. F. Schmidt, Journ. pharm. exp. Therap. 24. 339 (1924). — K. K. Chen, Journ. amer. Pharm. Assoc. 14. 189 (1925).

Tyrosinderivate

Tyrosin, p-Oxyphenyl- α -aminopropionsäure, $C_9H_{11}NO_3$, von Liebig (1846) aus Käse (*tyros*) erhalten. Als Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe allgemein verbreitet. Freies Tyrosin ist besonders in Keimpflanzen oft nachgewiesen; ferner in verschiedenen Knollen (Kartoffel, Dahlie, Stachys), in reifenden Früchten usw. In echten pflanzlichen Eiweißstoffen dürfte es nie fehlen, doch beträgt seine Menge meist nur 2—3 %. Zu seiner Gewinnung eignet sich besonders Seidenfibroin, welches ca. 10 % enthält; andere tierische Albuminoide sind dagegen tyrosinarm oder enthalten, wie Leim, überhaupt kein Tyrosin. Das natürlich auftretende ist linksdrehend; v. Lippmann fand in Rübenschößlingen einmal auch d-Tyrosin.

Es bildet seidenglänzende Nadeln, die sich im Wasser sehr schwer lösen (ca. 1:2500 bei Zimmertemperatur). Noch schwerer in Alkohol löslich. F. 314—318°.

Die Schwerlöslichkeit gestattet mitunter eine direkte Gewinnung aus stark eingeeengten Pflanzenextrakten. Besonders gut geeignete Materialien sind die Knollen von *Dahlia variabilis* und 2—3 wöchentliche etiolierte Keimpflanzen von *Cucurbita Pepo*. Zweckmäßig reinigt man die Extrakte erst mit Bleiessig und benützt dann Mercurinitrat zur Abscheidung des Tyrosins. Nach der Zerlegung des Niederschlages und Neutralisation mit Ammoniak scheidet es sich vor den andern mit Mercurinitrat fällbaren verbreiteten Basen (Vernin, Allantoin, Asparagin) aus. Reine Tyrosinlösungen sind indessen durch Mercurinitrat nicht fällbar; auch nicht mit Phosphorwolframsäure.

Zur Darstellung aus Eiweißhydrolysaten bedient man sich zweckmäßig der Seidenabfälle, die 4—6 % Tyrosin liefern.¹ Nachweis: Millon'sches Reagenz erzeugt eine Fällung, die sich namentlich beim Erwärmen rasch tiefrot färbt. Diazoreaktion von Pauly.² Diazobenzolsulfosäure in sodaalkalischer Lösung gibt eine kirschrote Färbung, die beim Verdünnen gelbstichig wird. Histidin liefert eine tiefer rote Färbung.³ Mikrochemisch läßt sich Tyrosin in Pflanzengewebe nachweisen durch Einlegen der Schnitte in Alkohol (Borodin) oder besser in Aceton (Molisch); es scheidet sich dabei in schwer löslichen Nadeln aus, die zu Garben vereinigt sind. Die ähnlichen Ausscheidungen von Glutamin oder Mannit sind viel leichter löslich, während die Kristalle von Asparagin, Leucin, Kalisalpete andern Habitus (Blättchen) zeigen.

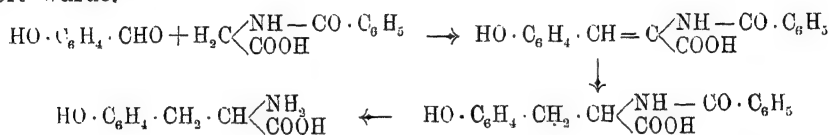
1) E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 540 (1904).

2) H. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 517 (1904).

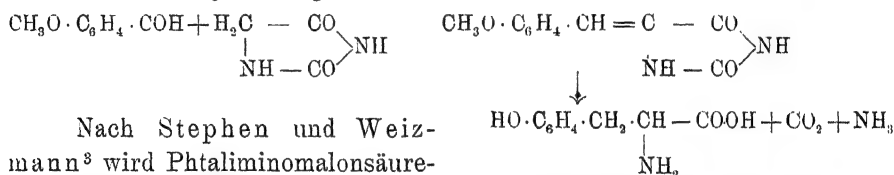
3) Über weitere Farbenreaktionen s. Biochem. Handlex. **IV**. 688 (1911).

Beim vorsichtigen Erhitzen kleiner Mengen auf 270° bildet sich unter Kohlensäureabspaltung p-Oxyphenyläthylamin. Die Kalischmelze liefert p-Oxybenzoesäure, Essigsäure und Ammoniak. Wasserstoffsuperoxyd oxydiert bei Gegenwart von Eisensalzen zu p-Oxyphenylacetaldehyd.

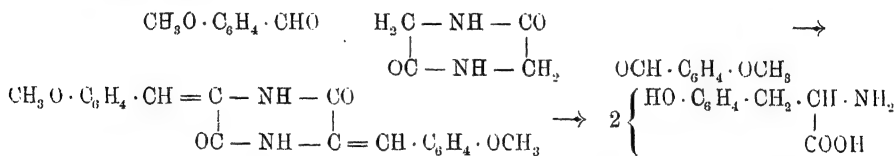
Synthetisch wurde Tyrosin von Erlenmeyer und Lipp (1883) aus Phenylalanin durch Nitrieren, Reduzieren und Diazotieren erhalten. Erlenmeyer jun. und Halsey¹ kondensierten p-Oxybenzaldehyd mit Hippursäure, reduzierten die gebildete p-Oxybenzoylaminozimtsäure zu Benzoyltyrosin, welches dann mit konz. Salzsäure erhitzt und hydrolysiert wurde.



Nach Wheeler und Hoffmann² wird Anisaldehyd mit Hydantoin in essigsaurer Lösung bei Gegenwart von Natriumacetat kondensiert, das Reaktionsprodukt mit Jodwasserstoff reduziert und durch längeres Kochen mit Jodwasserstoff und etwas rotem Phosphor direkt das jodwasserstoffsaure Salz des Tyrosins gewonnen:



Nach Stephen und Weizmann³ wird Phtaliminomalonsäure-äthylester mit p-Methoxybenzylbromid kondensiert und das Reaktionsprodukt verseift. T. Sasaki⁴ endlich kondensiert Glykokollanhydrid mit Anisaldehyd zu einem 2,5-Diketopiperazinderivat, welches reduziert und aufgespalten wird:



Tyrosin wird im Tierkörper ebenso wie das Phenylalanin und andere natürliche Aminosäuren, aber im Gegensatz zu andern aromatischen Verbindungen völlig verbrannt. Ein Teil wird durch Darmbakterien zu Phenolen und Phenolcarbonsäuren abgebaut (p-Oxyphenylpropionsäure, p-Oxyphenylessigsäure, p-Kresol, Phenol), von denen die Carbonsäuren

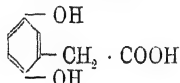
1) Erlenmeyer jun. u. Halsey, Ann. d. Chem. **307**. 138 (1899).

2) H. L. Wheeler u. Ch. Hoffmann, Amer. Chem. Journ. **45**. 368 (1911).

3) H. Stephen u. Ch. Weizmann, Journ. Chem. Soc. **105**. 1152 (1914).

4) T. Sasaki, Ber. d. d. chem. Ges. **54**. 163 (1921).

zum Teil frei im Harn auftreten, während die Phenole mit Schwefelsäure und Glucuronsäure gepaart ausgeschieden werden. *B. aminophylus intestinalis* bildet p-Oxyphenyläthylamin (s. d.). Bei der Hefengärung entsteht aus Tyrosin p-Oxyphenyläthylalkohol (Tyrosol). Die p-Oxyphenylmilchsäure entsteht beim Abbau des Tyrosins durch *Oidium lactis* und *Willia anomala*; bei der Einwirkung von *Monilia candida* entsteht zur Hälfte auch Tyrosol. Die gleiche Säure tritt auch im Harn von Kaninchen auf, die längere Zeit mit viel Tyrosin gefüttert wurden, im Harn von mit Phosphor vergifteten Hunden, ebenso bei akuter gelber Leberatrophie. Das erste normale Umwandlungsprodukt des Tyrosins ist aller Wahrscheinlichkeit nach p-Oxyphenylbrenztraubensäure. Der Alkaptonuriker vermag weder Phenylalanin noch Tyrosin zu verbrennen, sondern scheidet diese Aminosäuren als Homogentisinsäure aus. Bei Einnahme von 50 g l-Tyrosin per os, schied auch ein normaler Mensch etwas Homogentisinsäure aus.¹

$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$	Tyrosin,
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$	p-Oxyphenylmilchsäure,
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	p-Oxyphenylpropionsäure,
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	p-Oxyphenylessigsäure,
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$	p-Oxyphenylbrenztraubensäure,
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$	Tyramin,
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$	Tyrosol.
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$	p-Kresol,
$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	Phenol,
 $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	Homogentisinsäure.

Tyrosin kann in 4tägigen Lupinenkeimpflanzen nachgewiesen werden; seine Menge steigt dann noch. Nach 2—3wöchentlicher Keimung ist es aber wieder verschwunden. Die Annahme von Bertel² und Czapek³, wonach in jungen Keimwurzeln Tyrosin in Homogentisinsäure umgewandelt sei, ist nach E. Schulze und N. Castoro⁴ irrtümlich. Aus ganz jungen (2tägigen) Keimpflanzen ließ sich Tyrosin überhaupt nicht gewinnen. Bei älteren ist es nur in den Cotyledonen vorhanden, nicht im hypocotylen Glied oder in den Wurzeln. Auch die Dunkelfärbung von Rübensäften, die Gonnermann⁵ auf Homogentisinsäurebildung bezog,

1) E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 454 (1912). — Über Tyrosinabbau s. bes. die zahlreichen Arbeiten von Y. Kotake u. Mitarbeiter, ebd. **122**. 143.

2) R. Bertel, Ber. d. botan. Ges. **20**. 451 (1902).

3) F. Czapek, Zeitschr. f. wissenschaftl. Botan. **43**. 361 (1906).

4) E. Schulze, Ber. d. botan. Ges. **21**. 64 (1903). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**. 508 (1907). — E. Schulze u. N. Castoro, ebd. **38**. 226 (1903). — **48**. 387, 396 (1906).

5) Gonnermann, Arch. f. d. ges. Physiol. **82**. 289 (1900).

dürfte nicht mit dem Tyrosinabbau zusammenhängen. Bartholomew¹ fand auch keine Homogentisinsäure bei der als „schwarzes Herz“ bezeichneten Kartoffelkrankheit, die durch Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin bedingt sein soll.

Surinamin, $C_{10}H_{13}NO_3$, in der Rinde von *Geoffroya surinamensis* (Hüttenschmid 1824) ist identisch mit dem Ratanhin aus amerikanischem Ratanhiaextrakt, mit dem Angelin (Gintl 1868) aus dem Harz von *Ferreira spectabilis* und den unter Namen Andirin und Geoffroyin beschriebenen Verbindungen. Die Verbindung ist als optisch aktives N-Methyltyrosin erkannt worden.² Sie ist bisher nur in exotischen Papilionaceen gefunden worden. Die Ratanhia-extrakte sind meist verfälscht. Wiederholte Versuche aus neuerer Zeit, die Verbindung aus diesen zu isolieren, waren gescheitert. Die Versuche Goldschmiedts sind mit alten Sammlungspräparaten von Ratanhin nach der mikro-analytischen Methode ausgeführt. Blau verwendete ein ihm aus der Sammlung Prof. Hartwichts übergebenes Rohmaterial aus Geoffroyarinde, aus welchem das Surinamin mit verdünnter heißer Salzsäure ausgezogen wurde und nach der Neutralisation durch Lauge als Kristallbrei zur Ausscheidung kam.

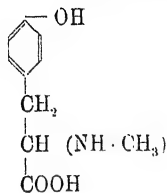
Zur Isolierung des Surinamins wird fein zerriebene Rinde von *Geoffroya* mit warmer verdünnter Salzsäure ausgezogen, die braune Lösung mit Bleiessig gereinigt, das Filtrat vom Bleiniederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die bleifreie Lösung eingedunstet, dann mit Natronlauge neutralisiert.

Surinamin bildet seidenglänzende Nadeln. $\alpha_D = -18,6$. Der Zersetzungspunkt liegt bei ca. 280° . Der Methylester bildet aus Essigester kristallisiert bis 1 cm lange Prismen, die kristallographisch gemessen wurden (siehe Goldschmiedt). F. 116 bis 117° . Das salzsaure Salz ist sowohl von Zepharovich (1869) wie von v. Lang (1912) gemessen worden (siehe bei Goldschmiedt). Das Kupfersalz ist im Gegensatz zu jenen der Aminosäuren pfirsichrot gefärbt. Surinamin gibt die Farbenreaktionen des Tyrosins nach Millon, Piria, Denigès, Mörner, Wurster, Alloy und Rabaut.

Durch vorsichtiges Erhitzen oder durch Fäulnis wird Surinamin zu N-Methyl-p-oxyphenyläthylamin abgebaut. Kalischmelze liefert p-Oxybenzoesäure (H. Blau, E. Winterstein). Jodierung mit Jod und Alkali gibt ein dem Dijodtyrosin analoges Dijodid. F. $206-207^\circ$.

1) Bartholomew, Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitk. II. **43**. 609 (1915).

2) H. Blau, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**. 153 (1908). — G. St. Walpole, Journ. Chem. Soc. **97**. 941 (1910). — G. Goldschmiedt, Monatsh. f. Chem. **33**. 1379 (1912); **34**. 659 (1913). — Siehe auch E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **105**. 20 (1919). — **107**. 314 (1920).

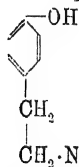


Synthetisch wurde N-Methyltyrosin von E. Friedmann u. S. Gutmann¹, T. B. Johnson und B. H. Nicolet², sowie E. Fischer und W. Lipschitz³ erhalten. Die Erstgenannten kondensieren Anisaldehyd mit Malonsäure, reduzieren zu Hydroanisalmalonsäure, bromieren, spalten durch Erhitzen auf 130° ein Molekül Kohlensäure aus dem Komplex ab und lassen auf die gebildete p-Methoxyphenyl- α -bromprionsäure konzentrierte Methylaminlösung einwirken. Bei der Verseifung des Reaktionsprodukts entsteht racemisches Surinamin. Johnson und Nicolet verfahren ganz nach der Methode von Wheeler und Hoffmann (s. Tyrosin). Das Kondensationsprodukt von Hydantoin und Anisaldehyd wurde mit Jodmethyl und Alkali methyliert. E. Fischer und W. Lipschitz erhielten das aktive l-Surinamin aus l-Tyrosin nach dem modifizierten Verfahren von Hinsberg.⁴ Es wird der Tyrosinäthylester in die N-p-Toluolsulfoverbindung übergeführt. Die daraus gewonnene freie Säure wird in alkalischer Lösung mit Jodmethyl methyliert. Es treten sowohl am N wie am OH Methylgruppen ein. Mit rauchender Jodwasserstoffsäure und Jodphosphonium entsteht unter Reduktion der p-Toluolsulfosäure zu p-Tolylmercaptan und Abspaltung der O-CH₃-Gruppe das N-Methyltyrosin, das infolge der leichten und schnell verlaufenden Reaktion nicht racemisiert ist.

Bei der direkten Methylierung von Tyrosin mit Jodmethyl und Alkali wird beim Erwärmen unter Abspaltung von Trimethylamin der Methyläther der p-Oxyzimtsäure (p-Cumarsäure) gebildet.⁵ Sowohl die p-Cumarsäure, wie deren Methyläthersäure kommen natürlich vor. Ihre Abstammung aus dem Tyrosin ist augenscheinlich. Auch die p-Oxybenzoesäure und deren Methyläther (Anissäure) sind Naturprodukte.

Über Dijodtyrosin s. bei Thyroxin.

p-Oxyphenyläthylamin (Tyrosamin, Tyramin), C₈H₁₁NO. Verbreitetes, pharmakologisch wirksames Abbauprodukt des Tyrosins. Es ist zuerst von Schmitt und Nasse⁶ durch vorsichtiges Erhitzen von Tyrosin gewonnen worden. Brieger⁷ erhielt aus gefaulten menschlichen Leichenteilen, aus faulem Pferdefleisch und aus Typhuskulturen eine Base der Zusammensetzung C₈H₁₁NO, die er Mydin nannte und die mit p-Oxyphenyl-



- 1) E. Friedmann u. S. Gutmann, Biochem. Zeitschr. **27**. 491 (1910).
- 2) T. B. Johnson u. B. H. Nicolet, Amer. Chem. Journ. **47**. 459 (1912).
- 3) E. Fischer u. W. Lipschitz, Ber. d. d. chem. Ges. **48**. 360 (1915).
- 4) O. Hinsberg, Annal. d. Chem. **265**. 178 (1891). — Siehe auch Ullmann u. Bleier, Ber. d. d. chem. Ges. **35**. 4274 (1902).
- 5) Körner u. Menozzi, Gazz. chim. ital. **11**. 550 (1881).
- 6) Schmitt u. Nasse, Annal. d. Chem. **133**. 311 (1865). — F. Ehrlich und P. Pischimuka, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 1006 (1912).
- 7) L. Brieger, Ptomaine III. 1886.

äthylamin identisch gewesen sein dürfte. Sie bildete ein Pikrat, F. 195°. Als natürliches Decarboxylierungsprodukt des Tyrosins wurde die Base zuerst von Emerson¹ und von Langstein² beschrieben, die sie bei der Pankreasverdauung, bzw. protrahierten Verdauung von Eiereiweiß gewannen. Es ist hier wahrscheinlich, wie in den weiter beschriebenen Fällen als Produkt bakterieller Tätigkeit und nicht einfacher Fermentwirkung entstanden. Bald darauf fanden van Slyke und Hart³ das Tyrosamin im Cheddarkäse. Es ist dann wiederholt in abnormalen und normalen Käsen gefunden worden.⁴ F. Ehrlich und F. Lange⁵ erhielten 1,37 g aus 1,8 kg Emmentalerkäse, E. Winterstein und O. Huppert⁶ 0,14 g rohes salzsaures Salz aus 200 g Magerkäse. Als Produkt der Fleischfäulnis wurde es sichergestellt durch A. Gautier⁷, O. Rosenheim⁸, Dixon und Taylor⁹ und schließlich von G. Barger und G. Walpole.¹⁰ Gautier erhielt aus gefaulten Kabeljaulebern daneben noch die Basen C_7H_9NO und $C_9H_{13}NO$, die er auch als Tyrosinamine, niedrigere und höhere Homologe des p-Oxyphenyläthylamins betrachtet.

Da das Tyramin blutdrucksteigernd und uteruskontrahierend wirkt, schien es von großer Bedeutung, als G. Barger¹¹ die Base im Mutterkorn nachwies. Man schrieb dann dem Tyramin und andern proteino-genen Aminen einen sehr wesentlichen Teil der Uteruswirkung des Mutterkorns zu. Dies war auch der Ausgangspunkt eines neuen Zweigs der Pharmako-Synthese, da man die wirksamen proteinogenen Amine künstlich nach verschiedenen Verfahren herstellte. Die Präparate konnten das in sie gesetzte Vertrauen nicht genügend rechtfertigen und sie sind jetzt durch Ergotamin und andere verlässliche Präparate, die die spezifischen Mutterkornalkaloide enthalten, wieder verdrängt. Die englischen Forscher hatten dem Auftreten von Tyramin und Histamin (s. d.) im Mutterkorn auch nie eine weitgehende Bedeutung beigemessen. Barger fand nur 0,01–0,1% Tyramin im Mutterkorn. Über die Entstehung desselben ist man nicht ganz im klaren. Es wurde nämlich Tyramin auch in andern Pflanzen, die als Mutterkornersatzmittel herangezogen wurden, bald gefunden, bald vermißt, so daß die Anschauung an Boden

1) R. L. Emerson, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **1**. 501 (1902).

2) L. Langstein, ebd. **1**. 507 (1902).

3) L. L. van Slyke u. E. B. Hart, Amer. Chem. Journ. **30**. 8 (1903).

4) E. Winterstein u. A. Küng, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**. 138 (1909). — E. Winterstein, ebd. **41**. 485 (1904).

5) F. Ehrlich u. F. Lange, Bioch. Zeitschr. **63**. 156 (1914).

6) E. Winterstein u. O. Huppert, ebd. **141**. 193 (1923).

7) A. Gautier, Bull. Soc. Chim. (3) **35**. 1195 (1906).

8) O. Rosenheim, Journ. of Physiol. **38**. 337 (1909).

9) Dixon u. Taylor, Brit. med. Journ. **1907**. 1150.

10) G. Barger u. G. Walpole, Journ. of Physiol. **38**. 343 (1909).

11) G. Barger, Journ. Chem. Soc. **95**. 1123 (1909).

gewann, diese proteinogenen Basen könnten auch sekundär durch bakterielle Einflüsse entstanden sein oder die Stoffwechselprodukte von Pilzen darstellen, welche die Pflanzen befallen hatten. Nach H. Boruttan und H. Cappenberg¹ soll das während des Krieges als Mutterkornersatz verwendete Hirtentäschelkraut neben Cholin und Acetylcholin auch Tyramin als wirksamen Bestandteil enthalten. Die pilzfreie Droge ist aber kaum wirksam. Es handelt sich wahrscheinlich um Stoffwechselprodukte des Pilzes *Cystopus candidus*.² A. Ullmann³ fand Tyramin als wirksamen Bestandteil der Stechdistelkörner (*Semina cardui Mariae* von *Silybum* (*Carduus*) *Marianum*, *Compositae*), deren blutdrucksteigernde Wirkung schon von Boruttan festgestellt wurde. Crawford und Watanabe⁴ wiesen Tyramin in verschiedenen Mistelarten nach. Crawford beobachtete die blutdrucksteigernde Wirkung des Extrakts amerikanischer Misteln (*Phoradendron flavescens*) schon im Jahre 1911. Der Fluidextrakt wird bei Atonie des Uterus bei Blutungen nach der Geburt empfohlen.⁵

Im tierischen Organismus: Nach M. Henze⁶ ist Tyramin das Gift des Speichelsekrets von Cephalopoden (gefunden beim Tintenfisch). Unter den Extraktstoffen aus Maikäfern (*Melolontha vulgaris*) war von Schreiner⁷ neben Leucin eine schwefelhaltige, neutralreagierende kristallisierende Substanz, das Melolonthin, $C_5H_{12}N_2SO_3$, gefunden worden. D. Ackermann⁸ konnte bei Verarbeitung von 17000 Maikäfern das Melolonthin nicht nachweisen. Er fand in den Extrakten Tyramin neben Putrescin, Arginin, Lysin, Leucin, Cholin, Harnsäure.

Nach M. Yukawa⁹ beruht die anregende Wirkung der in Japan aus Bohnen, Reis, Weizen hergestellten Gewürze Shoyu und Tamari auf dem Tyrosamingehalt. Im Shoyu entsteht es neben Tyrosol aus Tyrosin.

Tyramin kristallisiert aus Alkohol in hexagonalen Blättchen. F. 161°. $Kp_2 = 161-162^\circ$. Es löst sich in 95 Teilen Wasser von 15°, in 10 Teilen kochendem Alkohol. Seine Konstitution ergab sich einmal aus dem ein-

1) H. Boruttan u. H. Cappenberg, Arch. d. Pharm. **259**, 33 (1921).

2) R. Wasicky, Ber. d. pharm. Ges. **32**, 142 (1922). — A. Tschirch, Schweiz. Apoth.-Ztg. **60**, 1 (1922). — Weitere Literat. s. Acetylcholin, proteinogene Amine, Mutterkorn.

3) A. Ullmann, Biochem. Zeitschr. **128**, 402 (1922).

4) A. C. Crawford u. W. K. Watanabe, Journ. Biol. Chem. **19**, 303 (1914). — **24**, 169 (1915).

5) P. J. Hanzlik u. W. O. French, Journ. pharm. exp. therap. **23**, 269 (1924).

6) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **87**, 51 (1913).

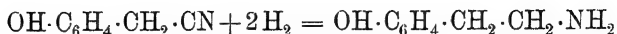
7) Schreiner, Annal. d. Chem. **161**, 252 (1872).

8) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **71**, 193 (1920). — **73**, 319 (1921).

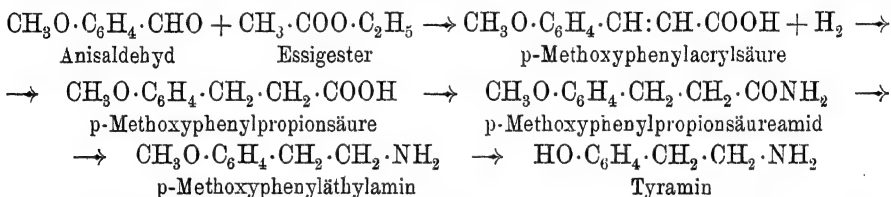
9) M. Yukawa, Journ. Coll. Agric. Tokyo **5**, 291 (1924). — Chem. Zentralbl. **1925**, I, 1500.

fachen Abbau (Erhitzen) von Tyrosin, dann aus der Bildung von p-Oxybenzoesäure und Ammoniak bei der Kalischmelze.

Synthetisch ist Tyramin von G. Barger (l. c.) durch Reduktion von p-Oxyphenylacetonitril mit Natrium in alkoholischer Lösung erhalten worden:



G. Barger und G. Walpole¹ gingen vom Phenyläthylamin aus. Dieses wurde benzoyliert, dann nitriert, die in p-Stellung eingetretene Nitrogruppe reduziert und durch Diazotieren und Verkochen in Hydroxyl umgewandelt. Durch Verseifung der Benzoylgruppe entsteht Tyramin. Die gleichen Autoren erhielten Tyramin auch nach folgenden Reaktionen:



Einfacher kann man nach K. W. Rosenmund² verfahren, indem man Anisaldehyd mit Nitromethan kondensiert und das gebildete p-Methoxynitrostyrol reduziert (s. a. bei Hordenin).

Durch salpetrige Säure, aber auch unter Einwirkung von Hefen und Schimmelpilzen wird Tyramin in Tyrosol übergeführt; es ist wahrscheinlich ein Zwischenprodukt der Tyrosolbildung aus Tyrosin bei der Hefengärung. Im Tierkörper wird Tyramin zum Teil, in der überlebenden Leber völlig, zu p-Oxyphenylessigsäure oxydiert; auch hier entsteht zunächst Tyrosol. Es wirkt 5—6 mal so stark blutdrucksteigernd wie Phenyläthylamin. Die tödliche Dosis beträgt 0,25—0,3 g pro kg Kaninchen.³ Bei Ratten steigern 0,01—0,1 g pro kg Körpergewicht das Atemvolumen; es wirkt antagonistisch gegenüber Morphin, insofern es bei gleichzeitiger Injektion dessen atemlähmende Wirkung aufhebt.⁴

Nach der Stas-Otto'schen Methode wurde es in 2 Monate alten Leichen noch nachgewiesen.⁵ Zum Nachweis dienen die Millonsche Reaktion und andere Phenolreaktionen. Fällungen mit Alkaloidfällungsmitteln.

1) G. Barger u. G. Walpole, Journ. Chem. Soc. **95**. 1720 (1909).

2) K. W. Rosenmund, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 4778 (1909). — s. a. D. R. P. 230043, 233551, 234795, 243546, 244321.

3) A. Mayor u. B. Wicki, Rev. méd. Suisse rom. **33**. 661 (1913).

4) H. G. Barbour u. L. Maurer, Journ. pharm. exp. therap. **15**. 305 (1920). — Weiteres über pharmakol. Wirkung s. A. Bickel u. M. Pawlow, Biochem. Zeitschr. **47**. 345 (1912). — G. Baehr u. E. P. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **74**. 4 (1913). — M. Guggenheim, Therap. Monatsh. **1912**. 795. — J. Abelin u. J. Jaffé, Biochem. Zeitschr. **102**. 39, 58 (1919) — u. a.

5) L. van Itallie u. A. J. Steenhauer, Pharm. Weekblad **62**. 446 (1924).

Chlorhydrat des Tyramins, F. 269°, in abs. Alkohol kaum löslich, sehr leicht in Wasser. Pikrat F. 200°. Monobenzoyltyramin F. 162°. Dibenzoylderivat F. 170°.

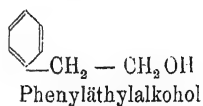
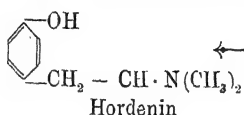
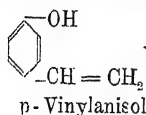
N-Methyl-oxyphenyläthylamin entspricht dem Surinamin (s. d.). Platinsalz F. 205—206°. Es ist nicht wirksamer als Tyramin. Die blutdrucksteigernde Wirkung ist noch stärker herabgesetzt bei der N-Dimethylverbindung, dem Hordenin.

Hordenin. Anhalin, $C_{10}H_{15}NO$, wurde 1905 von E. Léger¹ aus Malzkeimen isoliert. Nach Gaebel² enthalten trockene Malzkeime 0,2 % Hordenin. Ungekeimte Gerste enthält kein Hordenin; es entsteht auch nicht bei der Keimung anderer Gramineen (Weizen) oder Leguminösen-samen (Erbsen, Lupinen). Daß es aber als Methylierungsprodukt einer verbreiteten Base nicht streng spezifisch ist, wie ja vorauszusehen war, lehrt der Nachweis, daß Hordenin mit dem von A. Heffter beschriebenen Anhalin von Anhalonium fissuratum identisch ist (E. Späth).³

Das Hordenin reichert sich in den ersten Tagen der Keimung bis zu einem Gehalt von 0,45 % des Würzelchens an und verschwindet dann allmählich wieder.⁴ Zu seiner Gewinnung werden die trockenen Malzkeime mit Äther extrahiert und der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand aus Alkohol umkristallisiert.

Hordenin bildet farblose, fast geschmacklose, rhombische Prismen. F. 118°. Sublimiert bei 140—150°. Optisch inaktiv. Leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform. Reagiert alkalisch und verdrängt Ammoniak aus seinen Salzen. Die Salze kristallisieren gut. Angewandt wird das Sulfat $(C_{10}H_{15}NO)_2H_2SO_4 + H_2O$, in Wasser leicht löslich, F. 213—214°.

Durch Oxydation der Acetylverbindung mit Permanganat erhielt Léger Acetyl-p-Oxybenzoesäure, Gaebel aus dem Methyläther durch das gleiche Oxydationsmittel Anissäure. Dadurch ist der Phenolrest mit para-ständiger Seitenkette bewiesen. Durch Methylieren und Abspaltung der gebildeten $N(CH_3)_2$ -Gruppe wurde der ursprünglich vorhandene $N(CH_3)_2$ -Rest erkannt. Zugleich erhielt Léger als zweites Spaltungsstück das p-Vinylanisol, wodurch die Konstitution als N-Dimethyl-p-oxyphenyläthylamin sichergestellt war. Zahlreiche Synthesen haben dies bestätigt.



1) E. Léger, Compt. rend. de l'Acad. **142**. 108. — **143**. 234, 916 (1906). — **144**. 208, 488 (1907).

2) G. O. Gaebel, Arch. d. Pharm. **244**. 435 (1906).

3) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **40**. 129 (1919). — **42**. 263 (1921).

4) T. Torquati, Arch. di farmacol. spér. **10**. 62 (1911).

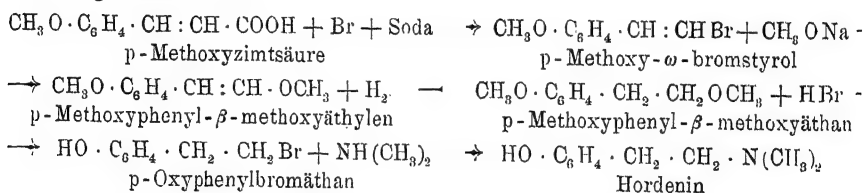
G. Barger¹ erhielt Hordenin, indem er (den auch natürlich vorkommenden) Phenyläthylalkohol mit Phosphorpentachlorid behandelte, das so gewonnene α -Chlor- β -phenyläthan mit Dimethylamin umsetzte und in das Dimethylphenyläthylamin erst in p-Stellung die Nitrogruppe einföhrte, dann reduzierte, diazotierte und umkochte.

Rosenmund² ging vom Anisaldehyd aus. Bei der Kondensation mit Nitromethan erhielt er p-Methoxynitrostyrol, welches über das Oxim zum Amin, dem p-Methoxyphenyläthylamin reduziert wurde, der gleichen Verbindung, die auch von Barger und seinen Mitarbeitern bei ihren Synthesen des Tyramins erhalten worden war. Durch Methylierung entstand neben sekundärer und quaternärer Base in geringer Ausbeute auch die tertiäre. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure wurde die Methoxygruppe verseift.

H. Voswinkel³ behandelt p-Chlormethyl-anisylketon, $(\text{OCH}_3) \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$, mit Dimethylamin, verseift die Methoxylgruppe und reduziert zum Hordenin.

F. Ehrlich und P. Pistschimuka⁴ föhren Tyrosol (den aus Tyrosin durch Hefengärung erhältlichen Alkohol) mittels Salzsäure in p-Oxyphenyläthylchlorid über, das sich mit Dimethylamin in Hordenin umwandeln läßt.

E. Späth und Ph. Sobel⁵ stellen nach zwei Verfahren p-Methoxyphenyl- β -methoxyäthan, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_3$, dar; entweder über p-Anisylbromid, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{Br}$, und Brommethyläther, $\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_3$, die in ätherischer Lösung mit Natrium stehen gelassen wurden oder aus Anisaldehyd, der nach der Zimtsäuresynthese in p-Methoxyzimtsäure übergeföhrt wird. Die weiteren Umwandlungen lassen sich wie folgt darstellen:



K. Kindler und F. Finndorf⁶ föhren p-Nitrophenylessigsäure in das p-Nitrodimethylphenylacetamid $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ über, das mit Phosphorpentasulfid und Kaliumsulfid das entsprechend Thioacetamid liefert. Durch elektrolytische Reduktion wird daraus p-Amido-

1) G. Barger, Journ. Chem. Soc. **95**, 2193 (1909).

2) K. W. Rosenmund, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 306 (1910).

3) H. Voswinkel, ebd. **45**, 1004 (1912).

4) F. Ehrlich u. P. Pistschimuka, ebd. **45**, 2428 (1912).

5) E. Späth u. Ph. Sobel, Monatsh. f. Chem. **41**, 77 (1920).

6) K. Kindler u. F. Finndorf, Annal. d. Chem. **431**, 187 (1923).

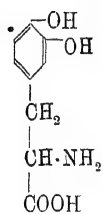
phenyl- β -dimethylaminoäthan. Diazotieren und Verkochen führt durch Umwandlung der Amino- in die Hydroxylgruppe zum Hordenin.

Bei der hohen diätetischen Bedeutung des Malzextraktes hat die Auffindung einer, wenn auch nur schwach pharmakologisch wirksamen Base, von diesem Gesichtspunkte aus, sehr interessiert. Das Hordenin (Sulfat) findet auch eine gewisse medizinische Anwendung. Die toxische Dosis für den Erwachsenen liegt bei innerlicher Darreichung erst bei etwa 60 g, bei subkutaner Injektion bei etwa 20 g. Nach Camus¹ ist die letale Dosis (Atemlähmung) für den Hund 0,3 g bei intravenöser, 2 g bei innerlicher Verabreichung (pro kg Körpergewicht). Es hat nur geringe blutdrucksteigernde Wirkung. Größere Dosen bewirken eine Pulsbeschleunigung. Kleine Dosen wirken diuretisch, große im Gegen-sinne. Im Organismus wird es nach Ewins und Laidlaw² in p-Oxyphenylessigsäure übergeführt. Es wirkt hemmend auf die Peristaltik und wird daher mitunter sowohl in der Humanmedizin wie in der Veterinär-praxis bei Durchfällen, Ruhr usw. angewendet.³

Die antibakterielle Wirkung ist sehr gering; es wird durch Pilze (*Oidium lactis*, *Willia anomala*, *Penicillium glaucum*) desamidiert und in Tyrosol übergeführt.

Auch die Homologen des Hordenins bewirken Blutdrucksteigerung.⁴ Das o-Hordenin, ein synthetisches Isomeres mit orthoständiger Hydroxylgruppe, ist nach J. Pohl noch schwächer wirksam wie Hordenin.⁵

3,4-Dioxyphenylalanin, neuerdings abgekürzt auch als „Dopa“ bezeichnet, $C_9H_{11}NO_4$, wurde von T. Torquati⁶ aus den Früchten von *Vicia faba* isoliert und von M. Guggenheim⁷ in seiner wahren Zusammensetzung und Konstitution erkannt. Es kommt auch in verschiedenen Varietäten der Samtbohne (*Stizolobium*) vor.⁸ Auf seine allgemeinere Verbreitung deutet das Auftreten eines oxydierenden Fermentes, der „Dopaoxydase“⁹, die aber nicht streng spezifisch für „Dopa“ allein ist. Tyrosin, Homogentisinsäure, Adrenalin und Tryptophan werden vom pigmentbildenden Hautferment (Dopaoxydase, Bloch) nicht verändert, auch nicht die synthetisch erhaltenen¹⁰ 2, 3, 4- und 3, 4, 5-Trioxyphe-nylalanine.



1) L. Camus, *Compt. rend. de l'Acad.* **142**, 110, 237 (1906).

2) A. J. Ewins u. P. P. Laidlaw, *Journ. of Physiol.* **41**, 78 (1910).

3) Sabrazès-Guérive, *Compt. rend. de l'Acad.* **147**, 1076 (1909). — D. E. Jackson, *Journ. of Pharmac. exp. Therap.* **5**, 479 (1914).

4) J. v. Braun u. H. Deutsch, *Ber. d. d. chem. Ges.* **45**, 2504 (1912). — J. v. Braun u. E. P. Pick, *ebd.* **47**, 492 (1914).

5) J. v. Braun u. O. Bayer, *ebd.* **57**, 913 (1924).

6) T. Torquati, *Arch. Farmacol. sperim.* **15**, 213, 308 (1913).

7) M. Guggenheim, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **88**, 276 (1913).

8) E. R. Müller, *Journ. Biol. Chem.* **44**, 481 (1920).

9) B. Bloch, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **98**, 226 (1917).

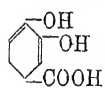
10) Fr. Schaaf u. A. Labouchère, *Helv. chim. Acta* **7**, 357 (1924).

„Dopa“ bildet derbe Prismen oder feine Nadeln. F. 280°. Linksdrehend. In kaltem Wasser wenig löslich. Die alkalische Lösung färbt sich an der Luft rotbraun. Mit Eisenchlorid grüne Färbung; mit Kalilauge geschmolzen entsteht Protocatechusäure, beim Erhitzen über den Schmelzpunkt 3,4-Dioxyphenyläthylamin.¹

Synthesen sind mehrfach ausgeführt worden. Die erste Synthese von C. Funk² ging von 3,4-Carbonyldioxybenzaldehyd aus, der mit Hippursäure kondensiert wurde. Fromherz und Hermanns³ kondensierten Vanillin mit Hippursäure ebenfalls nach der Erlenmeyerschen Methode und zerlegten das gebildete Azlacton mit Lauge, worauf nach der Reduktion und Verseifung rac. Dioxyphenylalanin resultierte. K. Hirai⁴ verwendete statt Hippursäure Glycinanhydrid (Methode von T. Sasaki, s. Tyrosin). Stephen und Weizmann⁵ kondensierten Piperonylbromid, $\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2\text{Br}$, mit Phtaliminomalonester (s. Tyrosinsynthese). E. Waser und M. Lewandowski⁶ erhielten das dem natürlichen entsprechende linksdrehende Dioxyphenylalanin aus l-Tyrosin durch Nitrieren desselben, Reduktion zum Aminotyrosin, Diazotieren und Verkochen.

Das Dioxyphenylalanin beansprucht weitgehendes Interesse, da man in ihm einen Baustein der Eiweißstoffe vermutet und damit die Muttersubstanz vieler natürlicher Brenzcatechin- und Protocatechusäurederivate. Zu diesen gehören auch zahlreiche Alkaloide (Pflanzenalkaloide, Adrenalin). Bei der Hydrolyse der Proteine mittels Säuren oder Alkalien kann es seiner Zersetzlichkeit wegen nicht isoliert werden. Gegen die Annahme, daß es ein primäres Spaltungsprodukt der Proteine ist, spricht der Umstand, daß es im Tierkörper unvollständig verbrannt wird. Auch soll es Erbrechen und Durchfall erzeugen, was auch für den Genuß gekochter Samtbohnen gilt.⁷

Die Protocatechusäure entsteht bei der Kalischmelze vieler Alkaloide; sie kommt auch natürlich in einigen Pflanzen vor. Für die Alkaloidchemie sind von Säuren dieser Reihe noch von Interesse: Piperonylsäure, $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$ Methylenäther der Protocatechusäure und Oxydationsprodukt der Piperinsäure, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (s. Piperin). Die Piperonylacrylsäure, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$, $[\text{3,4-CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH:CH} \cdot \text{COOH}]$ ist ein Spaltungsprodukt des Fagaramids; Veratrum-



1) Synthese des 3,4-Dioxyphenyläthylamins s. E. Waser und H. Sommer, ebd. 6. 54 (1923). — s. a. D.R.P. 275 443.

2) C. Funk, Journ. Chem. Soc. **99**. 554 (1911). — **101**. 1004 (1912).

3) K. Fromherz u. L. Hermanns, Zeitschr. f. physiol. Chem. **91**. 194 (1914).

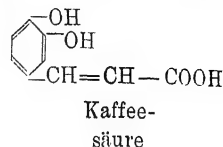
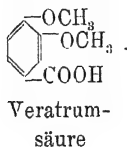
4) K. Hirai, Biochem. Zeitschr. **114**. 67 (1921).

5) H. Stephen u. Ch. Weizmann, Journ. Chem. Soc. **105**. 1152 (1914).

6) E. Waser u. M. Lewandowski, Helv. chim. Acta **4**. 657 (1921).

7) Doch wird die chinesische Samtbohne in Amerika als Futterpflanze viel angebaut. — Über das Vorkommen der „Dopa“ in Coconen von Nachtfaltern s. H. Przibram, Ber. ges. Physiol. **29**. 353 (1924).

säure, $C_9H_{10}O_4$, kommt sowohl als Alkaloidsalz (Veratrum), wie als Alkaloidspaltungsprodukt vor (Veratrin-, Aconitingruppe). Die Kaffesäure, $C_9H_8O_4$, ist ein Spaltungsprodukt der Chlorogensäure, an welche das Caffein der Kaffeebohne gebunden sein soll.



Adrenalin

Adrenalin (Suprarenin, Epinephrin), $C_9H_{13}NO_3$, ist das Hormon des Nebennierenmarks. Schon 1856 fand M. Vulpian¹, daß die Nebennieren eine „chromogene Substanz“ enthalten, die sich an der Luft dunkel, mit Eisenchlorid grün färbt. G. Oliver und E. A. Schäfer² entdeckten 1894 die starke blutdrucksteigernde Wirkung und die Verstärkung der Herzaktion bei intravenöser Injektion von Nebennierenextrakten. O. v. Fürth³ bezeichnete die wirksame Substanz als Suprarenin; er hielt die Verbindung ihrer großen Giftigkeit wegen für ein hydriertes Dioxypyridin; der Eisenreaktion wegen nannte er sie „brenzcatechinähnliche Substanz“. In reinem Zustand stellte die Verbindung erst J. Takamine⁴ dar, der ihr den Namen Adrenalin gab. Die Konstitution stellte E. Friedmann⁵ fest. Die Synthese gelang F. Stolz.⁶ Adrenalin wurde außer im Nebennierenmark auch in dem diesem physiologisch entsprechenden Medullargewebe (Paraganglien u. a.) und im Speicheldrüsensekret der Kröte *Bufo aqua* gefunden.

Adrenalin bildet mikrokristalline, farblose Rosetten. F. 206 – 212°. $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$. Im Wasser wenig löslich mit alkalischer Reaktion. Löslich in Ätzalkalien und verdünnten Mineralsäuren. Mit Alkaloidreagentien keine Fällungen.⁷ Die wässrigen Lösungen sind wenig beständig; oxydieren sich leicht unter Rotfärbung, noch leichter in alkalischer Lösung. Reduziert ammoniakalische Silberlösung, Goldchlorid.

Bei der Kalischmelze entsteht Protocatechusäure, beim Kochen mit Alkalien Methylamin.

Synthesen. Nach Stolz: Brenzcatechin mit Monochloressigsäure zusammengeschmolzen gibt Chloracetobrenzcatechin. Einwirkung von

1) M. Vulpian, Compt. rend. de l'Acad. **43**. 663 (1856).

2) G. Oliver u. E. A. Schäfer, Journ. of Physiol. **16**. 1 (1894). — **18**. 230, 277 (1895).

3) O. v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**. 142 (1898). — **26**. 15 (1899). — **29**. 105 (1900). — s. a. J. Abel, ebd. **28**. 318 (1899). — Ber. d. d. chem. Ges. **36**. 1839 (1903). — **37**. 368 (1908).

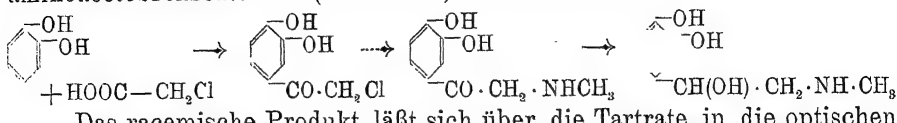
4) J. Takamine, Amer. Journ. of Pharm. **73**. 523 (1901).

5) E. Friedmann, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. **6**. 92 (1904). — **8**. 94. (1906). — H. Pauly, Ber. d. d. chem. Ges. **36**. 2944 (1903). — **37**. 1388 (1904).

6) F. Stolz, ebd. **37**. 4149 (1904). — D.R.P. 152814, 155652, 157300.

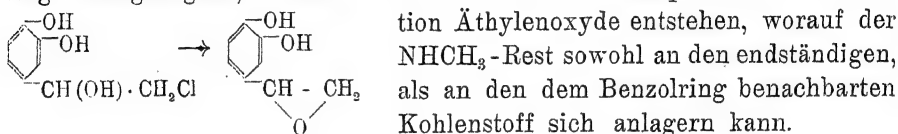
7) Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure geben Fällungen, aber unter gleichzeitiger Reduktion.

Methylamin und darauffolgende Reduktion führt das gebildete Methylaminoacetobrenzcatechin (Adrenalon) in Adrenalin über:



Das racemische Produkt läßt sich über die Tartrate in die optischen Komponenten spalten.¹

Die Reaktion von Methylamin mit dem halogenisierten Alkohol gelingt weniger glatt, da nach Mannich² als Zwischenprodukt der Reaktion Äthylenoxyde entstehen, worauf der



Das hohe pharmakologische Interesse des Adrenalins hat zahlreiche Forscher³ zur Synthese von Homologen und verwandten Verbindungen angeregt.

Aus welcher Muttersubstanz Adrenalin im Tierkörper sich bildet, ist noch nicht ganz klar. Es wurde früher das Tyrosin dafür gehalten, doch konnten Ewins und Laidlaw⁴ zeigen, daß weder Tyrosin noch Tyramin im Nebennierenbrei eine Zunahme von blutdrucksteigernden Substanzen bewirken. Seitdem M. Guggenheim (l. c.) das natürliche Auftreten des Dioxyphenylalanins gezeigt hat, wendet sich diesem in erster Linie das Interesse zu. Ob es selbst im Tierkörper auftritt, ist trotz der scheinbar streng spezifischen Dopareaktion der pigmentbildenden Zellen noch unsicher. Bei der Addisonschen Krankheit, die auf einer tuberkulösen Degeneration der Nebenniere beruht, ist die Adrenalinbildung der Nebenniere unterbunden. Gleichzeitig wird die Haut verfärbt („Bronzekrankheit“). Dies erklären B Bloch und W. Löffler⁵ in der Weise, daß die Muttersubstanz des Adrenalins, entweder das „Dopa“ selbst oder eine verwandte, auf das Dopaferment eingestellte Verbindung, nicht mehr in Adrenalin verwandelt werden könne und zum Pigment (Dopamelanin) oxydiert werde.

Rosenmund und Dornsaft⁶ stellten das 3,4-Dioxyphenylserin, (OH)₂ · C₆H₄ · CHO · CHNH₂ · COOH, synthetisch dar und diskutierten seine Rolle als Zwischenstufe der Adrenalinbildung.

1) F. Flächer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **58**. 189 (1908).

2) C. Mannich, Arch. d. Pharm. **248**. 127 (1910).

3) G. Barger u. H. A. D. Jowett, Journ. Chem. Soc. **87**. 967 (1905).

K. Böttcher, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 253 (1909).

H. Pauly, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 484 (1909).

4) A. J. Ewins u. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol. **40**. 275 (1910).

5) B. Bloch u. W. Löffler, Deutsch. Arch. klin. Mediz. **121**. 262 (1916).

6) K. W. Rosenmund u. H. Dornsaft, Ber. d. d. chem. Ges. **52**. 1734 (1919).

— **53**. 317 (1920). — F. Knoop, ebd. **52**. 2266 (1919).

Über die Art der Ausscheidung des Adrenalins aus dem Körper ist nichts sicheres bekannt. Da es besonders in alkalischer Lösung leicht oxydiert wird, so darf man annehmen, daß es im Blut durch Oxydation abgebaut wird. Damit hängt jedenfalls auch seine kurzdauernde Wirkung zusammen. Bei der außerordentlichen Giftigkeit des intravenös gegebenen Adrenalins, bzw. bei den geringen Dosen, die bereits letale Vergiftungen verursachen, ist es schwierig Zwischenprodukte des Abbaus nachzuweisen. Bei melanotischen Tumoren fanden Tannhauser und Weiß¹ Brenzcatechinessigsäure, die möglicherweise mit dem Adrenalinabbau in Verbindung steht.

Das Adrenalin bildet eines der ausgesprochensten Beispiele eines Systemgiftes. Seine Wirkung entspricht vollkommen der elektrischen Sympathikusreizung. Da aber diese Reizung nicht bei allen Organen, die vom sympathischen System innerviert werden zu vermehrter Funktion führt, vielmehr auch Hemmungen eintreten können, so ist die Wirkung von Organ zu Organ ungleich.

Die bei weitem auffallendste Eigenschaft des Adrenalins ist die Kontraktion der Blutgefäßwände, wodurch Erhöhung des Blutdrucks hervorgerufen wird. Diese Wirkung ist eine ganz periphere. Sie tritt überall auf, wo Adrenalinlösungen mit Blutgefäßen in Berührung kommen, daher auch in ausgeschnittenen, in Ringerlösung aufbewahrten Arterienstücken. Von dieser Wirkung werden nicht betroffen die Coronargefäße des Herzens und die Lungengefäße. Diese bilden das „Überlaufventil“ (Cloetta), in welchem sich das Blut verläuft. Von großer Wichtigkeit ist es, daß mit dieser Blutdrucksteigerung auch eine Beschleunigung und Verstärkung der Herzbewegung zusammengeht. Diese wird durch die Reizung der sympathischen Acceleransendigungen verursacht. Eine durch den Blutdruck zentral bedingte Vagusreizung kann anfänglich Pulsverlangsamung erzeugen, die jedoch bald sich verliert.

Diese Blutdrucksteigerung ist bei intravenöser Injektion (nur von dieser ist zunächst die Rede) schon durch Hundertstel von Milligrammen pro kg ganz deutlich zu verfolgen. Darauf beruhen eine Reihe von Methoden zum quantitativen Adrenalinnachweis. Nach Lesage ist die kleinste letale Dosis für Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen 0,1—0,2 mg, für Katzen 0,5—0,8 mg pro kg (intravenös). Beim Menschen gibt man therapeutisch Dosen von 0,5—1 mg des Chlorhydrats intravenös oder subcutan. Die intravenöse Gabe selbst so geringer Mengen kann aber unter Umständen sogar lebensgefährlich sein, weshalb man vorsichtiger subcutan verabreicht.

Bei intravenöser Injektion dauert die Wirkung nur 1—3 Minuten. Das rasche Abklingen der Blutdrucksteigerung wird nicht nur durch die

1) S. J. Tannhauser u. Weiß, Klin. Wochenschr. 1. 1184 (1922).

oxydative Zersetzung des Adrenalins zu erklären gesucht, sondern auch durch seine Eigenschaft als Potentialgift (W. Straub), das nur solange wirkt, bis sich das Gleichgewicht mit der Adrenalinkonzentration im Blut eingestellt hat. Bei subcutaner Applikation braucht es mindestens das 100fache, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Je nach der Geschwindigkeit der Resorption ist die Wirkung auch ungleich und daher unsicher. Durch die Gefäßverengung wird die Resorption durch das Adrenalin selbst so verzögert, daß hieraus die abgeschwächte Wirkung leicht erklärlich ist. Von hoher therapeutischer Bedeutung wird diese Verlangsamung der Resorption bei Anwendung von lokalanästhetischen Mitteln. Davon macht man einen sehr ausgedehnten Gebrauch beim Cocain, Novocain, nicht beim Stovain. Das Cocain hat an sich bereits die gefäßverengernde Wirkung, wodurch es am Orte seiner Applikation länger fixiert wird. Diese anämisierende Wirkung ist für chirurgische Eingriffe sehr wichtig, gleichzeitig wird auch die Anästhesie länger aufrecht erhalten. In zahlreichen Fällen wird diese anämisierende und resorptionshemmende Wirkung erst durch Zugabe von Adrenalin voll wirksam. Für das Novocain ist sie noch wichtiger, weil es selbst die gefäßkontrahierende Wirkung überhaupt nicht besitzt. Bei andern Cocainersatzmitteln vermag das Adrenalin nicht voll zu wirken, weil diese Mittel antagonistisch auf die Gefäße wirken (Stovain).

Auf seiner hohen anämisierenden Wirkung beruht auch die Verwendung des Adrenalins für sich in der Chirurgie zur Stillung von Blutungen, zur Verhinderung von Blutungen bei Operationen der Nase, des Munds, Rachens. Schleimhäute oder Wunden erblassen vollkommen, wenn man verdünnte Adrenalinlösungen (1:1000 oder 1:10000) mit ihnen berührt.

Adrenalin gehört insofern nicht zu den gefährlichen Giften im populären Sinne, als es weniger leicht zugänglich ist als die Pflanzengifte und nur bei der (unvorsichtigen) Injektion lebensbedrohend wird. Bei der Einnahme durch den Mund ist es ungleich weniger wirksam insofern hier 100—1000fache Mengen der intravenös wirksamen keine wesentlichen Erscheinungen hervorrufen.¹ Bei der Einführung durch den Mastdarm erzeugen selbst so verhältnismäßig hohe Dosen wie 2 mg für Kinder oder 3—4 mg bei Erwachsenen keinen Blutdruckanstieg, dagegen werden Anzeichen von Nebenniereninsuffizienz deutlich beeinflusst. Die tödliche Dosis bei oraler Einnahme scheint von vielen Bedingungen abhängig. Hunde erbrechen und können daher nicht auf größere Gaben geprüft werden. Kaninchen gehen früher oder später nach 0,1—0,5 g zugrunde.

1) Maximale Dosis bei Verabreichung per os: Deutsches Arzneibuch V: 1 mg pro die, Brit. Pharmakopoe: einfache Dosis 0,6 mg, 1,8 mg pro die.

Wirkung auf einzelne Organe. Auge. Durch Kontraktion der sympathisch innervierten radiären Irismuskeln wird die Pupille erweitert. Die Mydriasis dauert bei intravenöser Injektion nur wenige Sekunden. Der Augapfel tritt stark hervor, die Gefäße werden verengt. Einträufeln in den Bindehautsack erzeugt besonders bei Fröschen, aber auch bei Kaninchen Pupillenerweiterung, dagegen nicht bei Menschen, Hunden oder Katzen. Sie tritt aber bei letzteren ebenfalls und deutlich hervor nach Sensibilisierung des sympathischen Apparates durch Cocain. Wir haben also eine gegenseitige Beeinflussung von Adrenalin und Cocain, die sich auch auf andere sympathisch innervierte Organe erstreckt (Gefäße, Darm, Blase). Nach Fröhlich und Löwi dürften die sympathischen Reizwirkungen des Cocains nur auf ein Empfindlichmachen gegenüber dem Adrenalin des Blutes, das an sich in der normalen Konzentration die Erscheinungen noch nicht zeigen kann, beruhen. Die ganz peripherisch liegenden Angriffspunkte des Adrenalins lassen sich am Auge gut demonstrieren, da auch das herausgenommene Auge (Frosch, Katze) in Adrenalinlösung Mydriasis erfährt. Anwendung in der Ophthalmologie bei Operationen, Conjunktivitis, Glaukom.

In der Wirkung auf eine Reihe von Drüsen erweist sich das Adrenalin als Antagonist der parasympathisch erregenden Systemgifte der Pilocarpinreihe. So wird die Sekretion der Speicheldrüsen nur soweit erhöht, als es der Erregung der sympathischen Innervierung entspricht, die einen zähen und geringen Speichel liefert. Diese Speichelproduktion wird auch nicht wie jene der parasympathischen Gifte durch Atropin gehemmt. Gehemmt werden die Schweißsekretion, die Sekretion des Magensafts, der Galle. Die Darmbewegungen werden gehemmt infolge Reizung der hemmenden sympathischen Fasern. Diese Wirkung ist außerordentlich empfindlich, es genügt bereits eine Konzentration von 1 : 200 000 000, um am isolierten Darm des Meerschweinchens die rhythmischen Bewegungen zu lähmen (Guggenheim und Löffler). Die Harnblase wird durch Adrenalin erschlafft.

Auch die Entstehung der Glykosurie, die durch subcutane, unter Umständen auch durch intravenöse Adrenalininjektionen hervorgerufen wird, ist analog der Sympathikusreizung, die ebenfalls das Glykogen der Leber mobilisiert, worauf die vermehrte Konzentration des Blutzuckers und die Zuckerausscheidung im Harn zurückgeführt wird. Hier erweist sich das Insulin des Pankreß als Antagonist der sympathischen Innervation. Nach Ausführung des Zuckerstichs steigt der Adrenalinegehalt des Blutes; nach Entfernung der Nebennieren ist der Zuckerstich ohne Wirkung auf die Zuckerausscheidung. Man schloß aus solchen Beobachtungen, daß das Wesen des Zuckerstichs in einer vermehrten Adrenalinabgabe der Nebennieren beruhe.

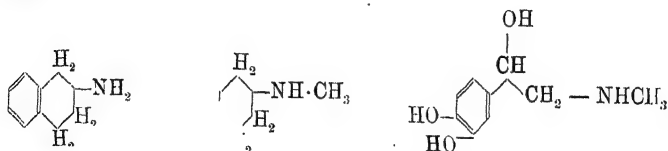
Eine charakteristische Reaktion der sympathomimetischen Gifte ist

ihre kontrahierende Wirkung auf die Uterusmuskulatur. Die Reizung des Nervus hypogastricus, der dem sympathischen System angehört, erzeugt beim Kaninchen sogleich Erregung des Uterus, bei der Katze erst Hemmung, dann Erregung. Ganz ebenso bewirkt Adrenalin beim Kaninchenuterus sogleich, bei jenem der Katze erst nach vorausgehender Hemmung eine Steigerung der Tätigkeit. Bei der trächtigen Katze erzeugt sowohl Reizung des Hypogastricus wie Adrenalininjektion sogleich Erregung des Uterus. Die Empfindlichkeit des Uterus gegen Adrenalin ist ungemein groß. Nach Magnus reagiert der Uterus der trächtigen Katze noch auf eine Konzentration von 1:550 Millionen. Für die praktische Ausnützung stört die kurze Dauer der Wirkung. Es wird zur Stillung von Uterusblutungen empfohlen.

Bewährt hat sich das Adrenalin zur Bekämpfung des Bronchialasthmas. Die krampfhaft kontrahierten Bronchialmuskeln werden durch subkutane Injektionen von 0,5–1 mg Adrenalin zum Erschlaffen gebracht. Dies ist eine Wirkung auf die sympathisch innervierten Bronchialmuskeln, bzw. deren dilatatorisch wirkenden Fasern.

Gute Erfolge, deren Ursachen nicht klar sind, erzielt man neuerdings beim akuten Gelenkrheumatismus durch Injektionen in der Nähe des schmerzenden Gelenks, ferner bei tabischen Krisen. Bei der Addisonschen Krankheit könnte man begreiflicherweise nur wenn Dauerinfusionen möglich wären mehr als vorübergehende Erfolge erzielen.

Adrenalin gehört zu jenen Stoffen, die wie das Tetrahydro- β -naphthylamin, das Caffein, Cocain, die Körpertemperatur erhöhen. Es scheint sich hier um Erregungssteigerung im Wärmeezeugungszentrum zu handeln, das ebenfalls dem sympathischen System unterstehen dürfte. Diese Wirkung kommt auch einigen andern Basen zu, die die Aminfunktion in β -stellung zum aromatischen Kern tragen. Eine kräftigere fiebererzeugende Wirkung als das Tetrahydronaphthylamin selbst, besitzt sein N-CH₃-Derivat, das also dem Adrenalin in der Konstitution näher steht:



Zum Nachweis des Adrenalins kann man sich verschiedener colorimetrischer Methoden¹ bedienen (Eisenchlorid, Grünfärbung; Oxydations- und Reduktionsfärbungen); viel empfindlicher sind aber die Methoden des physiologischen Nachweises. Besonders geeignet ist die Messung des steigenden Blutdrucks der Carotis bei narkotisierten Tieren. Die charakteristischen pharmakodynamischen Wirkungen des Adrenalins sind von

1) Näheres siehe Johannessohn, Biochem. Zeitschr. 76. 376 (1916).

R. Ehrmann¹ im Serum des Nebennierenvenenblutes nachgewiesen worden. Dann zeigte O. B. Meyer² die Parallelität der Wirkung von Adrenalinlösungen und von Blutserum auf isolierte Arterienstreifen; A. Fränkel³ jene auf den Uterus. Diese und andere Erscheinungen führten zu Bestimmungen des Adrenaliningehaltes im Blute und den Organen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Das Adrenalin wird danach konstant in der Nebenniere neu gebildet. Es erscheint somit als ein typisches Hormon.⁴ Die innere Sekretion der Nebenniere untersteht dabei dem Einfluß des Splanchnicus. Reizung desselben erhöht die Adrenalinabgabe der Nebenniere. In den Geweben wird das kreisende Adrenalin immer wieder zerstört und muß daher immer wieder von neuem zugeführt werden, um den peripheren Gefäßapparat dauernd auf der normalen Erregbarkeit zu erhalten. Die Gesamtmenge des augenblicklich im Organismus vorhandenen Adrenalins kann aber bei seiner hohen Wirksamkeit nur sehr klein sein. Die menschliche Nebenniere enthält nur ca. 5 mg. Bei manchen Erkrankungen (Nieren, Pneumonie, Fieber) sinkt der Gehalt bis unter die Hälfte, bei der Addisonschen Krankheit bis auf Null. Pro Minute und Körperkilogramm werden nach Trendelenburg⁵ ca. 2 Zehntausendstel Milligramm in die Blutbahn abgegeben. Diese Menge genügt aber nicht, um den Tonus des sympathischen Systems allein aufrecht zu erhalten. Die Verhältnisse liegen offenbar viel weniger einfach, als man sie einige Zeit hindurch sehen wollte. Man hat auch schon Versuchstiere die völlige Abtrennung der Nebennieren überleben gesehen. Für die Erhaltung des Sympathikustonus besteht offenbar auch eine Sicherung im Zentralnervensystem. Auch ist ziemlich sicher, daß noch andere hormonale Substanzen mit dem Adrenalin zusammenwirken. Selbst die Nebenniere produziert ein solches, das vielleicht mit Cholin (s. d.) oder einem ihm nahestehenden Amin identisch ist. Während es sich hier um antagonistische Stoffe handelt, die immerhin auch in gleicher Richtung wirken können, sofern Reizung sympathischer und parasympathischer Elemente zum gleichen Endeffekt führen, beobachtet man Synergismus von Adrenalin mit den wirksamen Substanzen der Schilddrüse und der Hypophyse. Eine Reihe von Untersuchungen hat auch die Bedeutung des Adrenalins bei den sogenannten Avitaminosen studiert. Beim Meer-schweinchenskorbut ist die Nebenniere hypertrophisch degeneriert. Die Adrenalinmenge fällt auf etwa die Hälfte, während sie bei Beriberi erhöht ist.

1) R. Ehrmann, Arch. exp. Path. u. Pharm. **53**. 97 (1905).

2) O. B. Meyer, Zeitschr. f. Biol. **48**. 352 (1906).

3) A. Fränkel, Arch. exp. Path. u. Pharm. **60**. 395 (1909). •

4) Siehe dagegen G. N. Stewart u. J. M. Rogoff, Journ. pharm. exp. therap. **8**, 479 (1916). — **10**. 1, 49 (1917). — E. Gley u. A. Quinquaud, Compt. rend. de l'Acad. **157**. 66 (1913). — Compt. rend. Soc. biol. **82**. 1175 (1919).

5) P. Trendelenburg, Arch. exp. Path. Pharm. **63**. 161 (1910). — **79**. 154 (1915).

Ehe wir die Wirkung der dem Adrenalin ähnlich konstituierten Verbindungen besprechen, möchten wir noch auf die praktische Bedeutung des Adrenalins als mitunter lebensrettendes Mittel bei Kreislaufschwäche hinweisen. Es würde seine ungeminderte Bedeutung behalten, auch wenn seine normale physiologische Rolle übertrieben worden sein sollte. Das Adrenalin vermag auch bei zentraler Gefäßlähmung den Tonus der Splanchnicusgefäße herzustellen. Das Adrenalin ist als gleichzeitig starkes Erregungsmittel für das Herz imstande, bereits im Sterben liegende Tiere noch zu retten (Chloroform- und Kalivergiftung des Herzens, Diphtherie). Ebenso wirkt es bei peripherer Lähmung des Splanchnicusgebietes (akute Arsenvergiftung). Seitdem L. Heidenhain¹ auch beim Menschen ähnlich günstige Erfahrungen gemacht hat, wird vielfach mit überraschendem Erfolg der Gefahr der „inneren Verblutung“ infolge Gefäßlähmung durch langsame Injektion von etwa 0,5 mg Adrenalin vorgebeugt. Mehr als 1 mg soll aber nie auf einmal gegeben werden.

Alle bisher beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften beziehen sich auf die natürliche l-Form. Sie wird auch unter dem Namen Suprarenin (Höchst) in den Handel gebracht. Das aus dem synthetischen rac. Suprarenin ebenfalls erhältliche d-Adrenalin wirkt ungleich schwächer. Es wirkt im gleichen Sinne auf Blutdruck, Glykosurie, Pupille; auf den Blutdruck aber 15mal schwächer und die allgemeine Toxizität (Maus) ist 5000mal geringer.

Im l-Adrenalin sind die günstigsten sterischen und konstitutiven Bedingungen für die Hauptwirkung vereinigt. Es wirkt bedeutend stärker als die vergleichbaren Monohydroxylverbindungen (Tyramin usw.). Das Brenzcatechin wirkt nach S. Fränkel an sich stark blutdruckerhöhend. Die Wirkung fällt aber auch durch Eintritt eines dritten phenolischen Hydroxyls. Sie fällt bei den Seitenkettenhomologen, beim Ersatz des Hydroxyls der Seitenkette durch die Ketogruppe (Adrenalon), durch Austausch der Stellungen von Hydroxyl- und Methylaminorest (Isoadrenalin). Ebenso sind nur etwa ein Zehntel so wirksam auf den Blutdruck die Basen mit sauerstoffreicher Seitenkette, Aminoäthylbrenzcatechin und N-Methylaminoäthylbrenzcatechin. Der Ersatz der Methylgruppe am Stickstoff durch den Äthylrest hat keinen wesentlichen Einfluß. Für die Art der Wirkung ist die aliphatische Seitenkette nicht durchaus erforderlich; auch Aminobrenzcatechin, sowie dessen N-CH₃- und N-C₂H₅-Derivate wirken in analoger Weise auf Blutdruck, Glykosurie und Pupille.

Derivate des Trioxyphenyläthylamins

Der Benzoesäure, p-Oxybenzoesäure, Protocatechusäure reiht sich die 3,4,5-Trioxylbenzoesäure oder Gallussäure an, die sich vielfach frei,

1) L. Heidenhain, Mitteil. Grenzgeb. Mediz. Chirurg. 18. 837 (1908).

besonders aber als Bestandteil von Gerbstoffen (Tannin) in Depsidbindung natürlich vorfindet. So wie der Benzoesäure die Zimtsäure, der p-Oxybenzoesäure die p-Cumarsäure, der Protocatechusäure die Kaffeesäure, so entspricht der 3,4,5-Trioxybenzoesäure eine Trioxyzimtsäure, deren Dimethyläther die Sinapinsäure ist, die ein Spaltungsprodukt der glukosidischen Senfsamenalkaloide bildet (s. d.).

Die Trioxyphenylalanine sind synthetisch dargestellt worden¹ durch Kondensation von Trimethoxybenzaldehyden mit Hydantoin, Reduktion, Aufspaltung des Hydantoinrings und Verseifung, analog der Phenylalaninsynthese von H. L. Wheeler und Ch. Hoffmann. Das biochemisch interessante 3,4,5-Trimethoxyphenylalanin (s. unten Mezcalin) bildet feine Nadeln. F. 220° (Zersetzung). Das 3,4,5-Trioxyphenylalanin bildet derbe stumpfe Säulen, F. 290° unter Zersetzung.

Der Trimethyläther des 3,4,5-Trioxyphenyläthylamins ist das Hauptalkaloid der „Mescal Buttons“, das Mezcalin. Eine in einer andern Anhaloniumart auftretende Base ist das Anhalin, das wir bereits erwähnten, da es nach E. Späth mit Hordenin identisch ist. Die übrigen Anhaloniumbasen erwiesen sich als Tetrahydroisochinolinderivate, die aber mit dem Mezcalin ganz nahe verwandt sind. Wir haben hier den interessanten Fall, daß der leichte Übergang von Phenyläthylaminen in (Tetrahydro-)Isochinolinbasen, wie er durch zahlreiche Experimentaluntersuchungen gezeigt werden konnte, durch das Nebeneinandervorkommen von Basen beider chemisch-systematischen Gruppen bestätigt wird.

Mezcalin, $C_{11}H_{17}NO_3$. Das Mezcalin ist das physiologisch merkwürdigste Alkaloid der Blütenköpfe und Stengel von Anhalonium Lewinii („Mescal Buttons“, Cactaceen). Die Indianerstämme der südlichen Indianerterritorien der Vereinigten Staaten benützten die Droge als Berausungsmittel bei nächtlichen, religiösen Zusammenkünften. Das Kauen dieses Mittels soll eine Narkose hervorrufen, bei welcher angenehme, glänzende Farbenvisionen auftreten, die dem Mezcalin zuzuschreiben sind. Durch Berichte von Reisenden auf diese Erscheinungen aufmerksam gemacht, wurde die Droge zuerst von Lewin², dann von A. Heffter³ näher untersucht, der 1896 daraus das Mezcalin isolierte. (Näheres s. Anhaloniumalkaloide, Isochinolingruppe).

Mezcalin bildet ein farbloses, stark alkalisch reagierendes Öl (nach Heffter weiße Kristalle, F. 151°), das sich in Wasser, Alkohol, Chloroform, aber wenig in Äther löst. Nimmt an der Luft Kohlensäure auf und bildet ein kristallisierendes Karbonat. $Kp_{12} = 180^\circ$. Das Sulfat wird

1) Fr. Schaaf u. A. Labouchère, *Helv. chim. Acta.* **7**. 357 (1924).

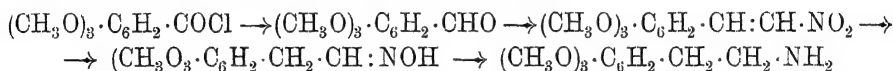
2) L. Lewin, *Arch. f. exp. Pathol.* **24**. 401 (1888). — **34**. 374 (1894).

3) A. Heffter, *Ber. d. d. chem. Ges.* **27**. 2975 (1894). — **29**. 216 (1896). — **31**. 1193 (1898). — **34**. 3004 (1901).

von E. Merck hergestellt. Es bildet glänzende Prismen, F. 153–186°, $(C_{11}H_{17}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 + 2H_2O$.

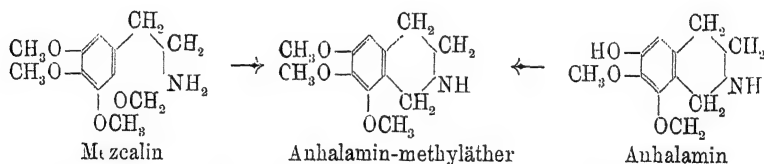
Mezcalin wurde von Heffter mittels Permanganat zu Trimethyläthergallussäure oxydiert. Er hielt Mezcalin für eine sekundäre Base mit einer $N \cdot CH_3$ -Gruppe und gab ihm daher die Konstitutionsformel: $(CH_3O)_3 \cdot C_6H_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$. Das von A. Heffter und R. Capellmann¹ synthetisch über Trimethyläthergallus-Alkohol, -Aldehyd, -Oxim und Trimethoxybenzylamin erhaltene quaternäre Ammoniumjodid erwies sich aber als verschieden von dem aus dem Mezcalin dargestellten.

E. Späth² stellte sowohl die Verbindung $(CH_3O)_3 \cdot C_6H_2 \cdot CH \cdot (NH_2) \cdot CH_3$ als $(CH_3O)_3 \cdot C_6H_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ synthetisch dar und fand letztere mit Mezcalin identisch. Die Synthese ging von Gallussäure aus, die mit Dimethylsulfat methyliert Trimethylgallussäure liefert; deren Chlorid wurde nach Rosenmund³ zum Aldehyd reduziert und dieser mit Nitromethan zu 3, 4, 5-Trimethoxy- ω -nitrostyrol kondensiert. Reduktion mit Zinkstaub und Essigsäure ergibt erst das Oxim, das mit Natriumamalgam weiter zum Mezcalin reduziert wird.



Mezcalin ist für Warmblütler wenig giftig. Auf Frösche wirkt es zentral lähmend. Beim Menschen treten neben den Farbenerscheinungen unangenehme Nebenwirkungen wie Kopfweg, Gliederschmerzen, Übelkeit auf, so daß weder die Droge noch das Alkaloid für Genußzwecke oder in der Therapie zu verwenden ist.

Mezcalin läßt sich mit Formaldehyd zu einem 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisochinolinderivat kondensieren², das mit dem Methyläther des Anhalamins identisch ist.



Wir schließen hier die Beschreibung eines sehr interessanten Alkaloids an, das in mancher Hinsicht einen Übergang zu andern Alkaloidgruppen vermittelt. Das Colchicin ist als Phenantrenderivat konstitutiv den Alkaloiden der Morphingruppe verwandt. Dadurch aber, daß es seine basische Gruppe in einer Seitenkette als Acetylaminorest trägt, ist es einerseits den aromatischen Basen zuzuzählen, während es als Säureamid zu den eigentlichen Säureamiden hinüberleitet. Es ist wie das Mezcalin eine 3, 4, 5-Trimethoxyverbindung, denn es läßt sich zu 3, 4, 5-Trimethoxy-

1) A. Heffter u. R. Capellmann, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 3634 (1905).

2) E. Späth, Monatsh. f. chem. **40**. 129 (1919).

3) K. W. Rosenmund, Ber. d. d. chem. Ges. **51**. 585 (1918).

carbonsäuren (Phtalsäuren) abbauen, wodurch eine Einreihung an dieser Stelle weiter begründet sein mag. Es steht auch in der Mitte zwischen reinaromatischen und alicyklichen Aminen, insofern die Aminogruppe an einen hydroaromatischen Kern gebunden ist. Diesen Betrachtungen liegt die Formulierung des Colchicins nach Windaus zugrunde.

Colchicin

Zu den ältesten Nachrichten über die Giftkunde der Menschen gehören die ins mythische sich verlierenden Erzählungen vom Giftgarten der Könige von Colchis in Kaukasien. Waren es auch in erster Linie die giftigsten, Sinnestäuschungen und Schlaf erzeugenden Solanaceen, Belladonna, Scopolia, Mandragora, die dort gepflanzt worden sein dürften und die Hekate und ihre Töchter, Medea und Circe, als Giftkundige, d. h. als Zauberinnen erscheinen ließen, so ist doch auch die Herbstzeitlose, die als *Colchicum autumnale* L. den Namen von jener Stadt erhalten hat, wohl mit zu jenen ältesten dem klassischen Altertum bekannten Giftpflanzen zu zählen. Sie heißt schon bei Dioscorides Colchicon.

Das in allen Teilen der Pflanze auftretende Colchicin gehört zu den allerschwersten Giften, da es schon in Gaben von einigen Milligrammen, schwere, sogar tötliche Vergiftungen erzeugen kann. Obwohl bereits 1819 von Caventou und Pelletier entdeckt, ist dieses merkwürdige Alkaloid lange in seinem Chemismus völlig unbekannt geblieben. Die Untersuchungen von S. Zeisel¹ haben dann über den Zusammenhang des Alkaloids mit den Produkten des stufenweisen Abbaus Licht gebracht. Über das zugrundeliegende Kohlenstoffskelett (Phenantren) und den intimeren Bau des Colchicins unterrichteten aber erst die ausgezeichneten Arbeiten von A. Windaus.² Das Colchicin wird in neuerer Zeit wieder vermehrt in der Heilkunde verwendet, da sich seine lange bekannte, aber vielfach angezweifelte und auch noch wenig aufgeklärte günstige Wirkung bei Gichtanfällen bewährt.

Das Colchicin tritt außer in *Colchicum autumnale* auch in anderen Arten der gleichen Gattung auf. Nach G. Albo³ ist es auch in *Merendera*-Arten nachzuweisen. In der Herbstzeitlose bildet es allem Anscheine das einzige Alkaloid, denn das von Oberlin (1888) gefundene Colchicein ist, wie schon Zeisel annahm, offenbar durch Hydrolyse des

1) S. Zeisel, Monatsh. f. Chem. **4**. 162 (1883). — **7**. 557 (1886). — **9**. 1, 865 (1888). — S. Zeisel u. A. Friedrich, ebd. **34**. 1181 (1913). — S. Zeisel u. Stockert, ebd. **34**. 1327, 1339 (1913).

2) A. Windaus, Sitzungsber. Heidelberger Akad. d. Wiss. **1910**. 1. Abh. — **1911**. 2. Abh. — **1914**. 18. Abh. — **1919**. 16. Abh. — **1923**. 17. Abh. — A. Windaus, H. Schiele u. W. Bredenbek, Annal. d. Chem. **439**. 59 (1924).

3) G. Albo, Arch. Scienc. phys. et nat. **12**. 10 (1901).

Colchicins während der Extraktion desselben gebildet worden. Dagegen ist Colchicin in Begleitung zweier weiterer Alkaloide (s. unten) in der der Herbstzeitlose nahe verwandten *Gloriosa superba* gefunden worden (1915).

Isolierung. Die Extraktion des Alkaloids erfolgt am besten mittels heißem Alkohol. Die konzentrierte alkoholische Lösung wird mit Wasser behandelt, von öligen und harzigen Verunreinigungen durch Filtration befreit und die wässrige Lösung wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt, dann wieder mit Wasser aufgenommen und wieder mit Chloroform behandelt, bis man das Alkaloid in Form reiner, Kristallchloroform einschließender, Kristalle erhält.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Das Colchicin war bis vor kurzem nur in 2 Formen bekannt: Als amorphe gummiartige, hellgelb gefärbte Masse, die sich in kaltem Wasser in jedem Verhältnis, weniger in heißem Wasser löst. Sie wird von Alkohol und Chloroform ungemein leicht, schwer und nur in der Wärme von Benzol aufgenommen. In Äther ist sie so gut wie unlöslich. Schmilzt unscharf zwischen $143-147^{\circ}$. Reagiert neutral. Eine gut kristallisierende Form mit 2 Mol. Chloroform bildet schwach gelb gefärbte nadelförmige Kristalle, die das Chloroform beim Erhitzen mit Wasser rasch verlieren und wieder amorph werden.

Neuerdings ist von E. Merck¹ auch reines amorphes Colchicin erhalten worden, das den schwach aromatischen Geruch des oben beschriebenen nicht mehr besitzt. Es ist fast farblos und bildet glänzende Flitterchen. Löst man bei 15° 1 Teil Colchicin in 3 Teilen Wasser und überläßt diese Lösung einige Zeit sich selbst, so scheiden sich große, glänzende gelblich gefärbte, rhombische, zu Drusen vereinigte Kristalle ab, die einem Colchicin der Formel, $C_{22}H_{25}NO_6 + 1\frac{1}{2}H_2O$ entsprechen. Die Molekulargewichtsbestimmung ergibt die Formel $(C_{22}H_{25}NO_6)_2 + 3H_2O$.² E. Merck stellte auch Colchicin mit 1 und mit $\frac{1}{2}$ Mol $CHCl_3$ dar. Das Chloroform-Colchicin löst sich leicht in Alkohol, Chloroform und Benzol. In Wasser löst es sich schwer. Dabei scheidet sich wieder das Kristallwasser-Colchicin aus, welches 70 Teile Wasser von Zimmertemperatur zur Lösung braucht. Auch ein Kristalläther-Colchicin wurde erhalten. Alle diese Formen gehen leicht in die amorphe über. Eine in gelben Nadeln kristallisierende Form aus Äthylacetat erhielten Clewer, Green und Tutin;³ F. $155-157^{\circ}$, $[\alpha]_D = -120,6^{\circ}$ in Chloroformlösung.

Colchicin bildet mit Säuren keine Salze, kann daher auch aus saurer Lösung durch Lösungsmittel wie Chloroform aufgenommen werden. Von

1) E. Merck, Jahresbericht **30**. 288 (1917).

2) Daß das Colchicin erst nach mehreren Stunden zur Wirkung gelangt (auch nach Injektion) wird auch so erklärt, daß die bimolekulare unwirksame Form erst in die wirksame monomolekulare übergehen muß (siehe unten).

3) Clewer, Green u. Tutin, Journ. Chem. Soc. **107**. 835 (1915).

Doppelsalzen kennt man ein normales Aurat, $F. 209^{\circ}$ und ein abnormales der Formel $(C_{22}H_{25}NO_6 \cdot HCl)_2 \cdot AuCl_3$.

Colchicin schmeckt ungemein bitter.

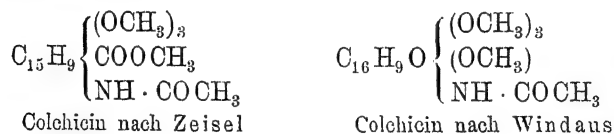
Nachweis und Bestimmung. Konzentrierte Salzsäure löst mit gelber Farbe. Auf Zusatz einiger Tropfen Eisenchloridlösung und Kochen entsteht eine tief olivgrüne Färbung. Dieselbe Reaktion gibt Colchicein ohne Kochen. Die gebräuchlichen Farbreagentien geben ziemlich charakteristische Färbungen. Vakuum-Mikrosublimat ist nicht charakteristisch (Tröpfchen). Mayers Reagens und Pikrinsäure fällen nur konzentrierte Lösungen. Fällungen geben Kaliumwismutjodid, Jodjodkalium, Goldchlorid, Gerbsäure, Phosphormolybdänsäure.

Zur quantitativen Bestimmung des Alkaloids in Herbstzeitlosensamen wurden Methoden angegeben von Blau¹, Bredemann², Panchaud³.

Lokalisation⁴ und Gehalt.⁵ Colchicin findet sich in allen Teilen der Herbstzeitlose und zwar in freiem Zustand (Albo), aber sehr ungleich verteilt. Die Blüten enthalten nur Spuren. Im Stengel, den Blättern und in der Frucht ist es in der Oberhaut lokalisiert. Die Zwiebel enthält 0,2—0,5 %. Am reichsten sind die Samen, meist um 0,4 %, nach L. Schulze 0,6—0,7 %, nach Bredemann 0,4—1,34 %. (Letzterer fand in Blüten 0,6 %.) In den Samen ist es nach Blau nur in den braunen Samenschalen vorhanden.

Colchicein, $C_{21}H_{23}NO_6$, kristallisiert mit $1/2$ Mol. Wasser in farblosen Nadeln, die getrocknet bei 172° schmelzen. Wenig löslich in Wasser mit neutraler Reaktion, leicht in Alkohol und Chloroform, kaum in Äther und Benzol. Linksdrehend.

Chemische Eigenschaften und Konstitution. Das Colchicin ist zuerst vom Veratrin nicht unterschieden worden. Als spezifisches Alkaloid der Herbstzeitlose erkannten es Geiger und Hesse 1833 und gaben ihm seinen Namen. In reinem Zustand ist es erst 1864 (Hübler) gewonnen worden. Die Bruttoformel, $C_{22}H_{25}NO_6$, wurde von Zeisel in folgender Weise aufgelöst:



Das Colchicin wurde von Zeisel für einen Methylester einer Carbonsäure angesehen, die als Colchicein bezeichnet wurde. Dieses Colchicein spaltet

1) H. Blau, Ztschr. allgem. österr. Apoth.-Verein. **1903**. 1067.

2) Bredemann, Zeitschr. analyt. Chem. **43**. 722.

3) A. Panchaud, Schweiz. Wochschr. f. Chem. u. Pharm. **1903**. 573.

4) G. Albo, l. c. — H. Blau, l. c. — H. Barth, Bot. Zentralbl. **75**. 225 (1898). — G. Clautriau, Nature et signific. des alcaloides. 1900.

5) J. B. Nagelvoort, Nederl. Tijdschr. v. Pharm. **1901**. 206. — Apoth.-Zeitg. **1901**. 528. — L. Schulze, Amer. Journ. of Pharm. **1901**. Nr. 6.

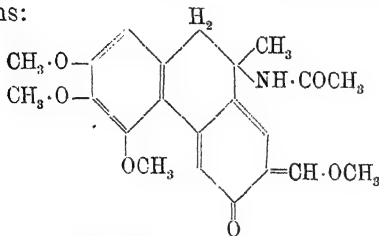
beim Erhitzen mit Salzsäure Essigsäure ab, unter Bildung von Trimethylcolchicinsäure, $C_{16}H_{12}O_2 \cdot (OCH_3)_3$. Das Colchicin enthält im Ganzen 4 Methoxylgruppen, wovon eine schon durch Behandeln mit Lauge abgespalten wird. Durch Erhitzen mit Salzsäure können auch die 3 OCH_3 -Gruppen der Trimethylcolchicinsäure verseift werden und es entsteht Colchicinsäure. Die 5 Sauerstoffatome der Colchicinsäure schienen so in ihrer Funktion erkannt. Die Acetylgruppe mußte also am Stickstoff angenommen werden. Da das Colchicin sich als sekundäre Base erwies, die sich am Stickstoff noch weiter methylieren ließ, war auch für den Essigsäurerest am Stickstoff Platz.

Diese Auffassung, wonach also das Colchicin ein Säureamid darstellt, erwies sich auch in der Folge als stichhaltig. Trimethylcolchicinsäure und Colchicinsäure sind tatsächlich primäre Amine, aber sie sind, wie Windaus feststellte, keine Säuren (Carbonsäuren), vielmehr gehört das eine der Sauerstoffatome der vermeintlichen Carboxylgruppe einer Enolgruppe an, die im Colchicin veräthert erscheint, das zweite einer Ketogruppe. Die Colchicinsäure, $C_{16}H_{15}O_5$, läßt sich also nach Windaus auflösen zu: $C_{16}H_9O \cdot (OH)_3 \cdot (OH) \cdot (NH_2)$.

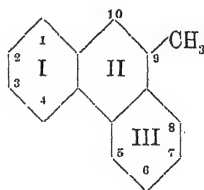
Das Colchicin zeigt in seinem strukturellen Bau eine ganze Reihe von Eigentümlichkeiten, die man bisher in der Alkaloidchemie nicht oder selten angetroffen hat. Es ist bisher die einzige unter den stark toxischen und höhermolekularen spezifischen Pflanzenbasen (die man als echte Alkaloide bezeichnen könnte), die nicht heterocyklischer Natur ist.¹ Es ist ein eigenartiger Keto-Enol-Äther, es ist ein Säureamid. Offenbar hängt dieser eigenartige Bau zusammen mit der natürlichen Stellung der Mutterpflanze, die zu den alkaloidarmen einkeimblättrigen (Monocotyledonen) gehört.

Über die Natur des Kerns $C_{15}H_9$, bzw. $C_{16}H_9O$ der Colchicinsäure, $C_{16}H_{15}O_5$, war man bis zu den Untersuchungen von Windaus ganz im Unklaren. Windaus erkannte, daß es sich um das Gerüst des Phenanthren handelt. Nähere Beziehungen zu den Alkaloiden der Morphin-, Berberin-, Corydalin- und Columbo-Gruppe darf man aber aus dieser Tatsache nicht herauslesen.

Die ausgezeichneten Untersuchungen von Windaus, über welche im Folgenden näheres mitzuteilen ist, führten zu diesem Strukturbild des Colchicins:



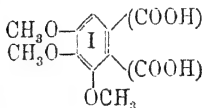
Colchicin nach Windaus



9-Methylphenantren

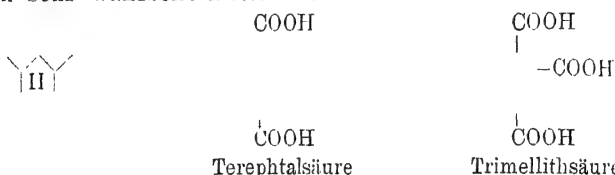
1) Das ebenfalls nicht heterocyklische Narcein ist eine kaum wirksame Nebenbase des Opiums.

Daß das Kohlenstoffskelett entweder dem Anthracen oder Phenanthren angehören müsse, ergab sich aus dem oxydativen Abbau des Colchicins, der zu verschiedenen Benzolringen führte. Mit heißer Permanganatlösung entsteht aus Colchicin, Colchicein usw. die gleiche 3,4,5-Trimethoxy-1,2-phthalsäure, wodurch die folgende Gruppierung im Colchicin sichergestellt ist:

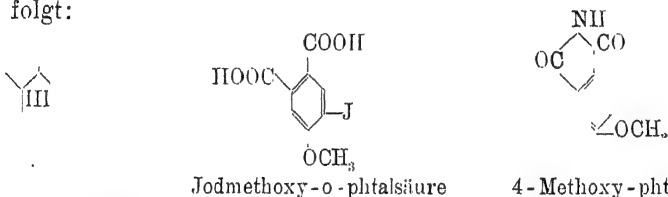


Durch vorherige Ätzalkalischmelze und nachfolgende Oxydation entsteht Terephthalsäure und Trimellithsäure,

wodurch die Gegenwart eines partiell hydrierten Rings nachstehender Konstitution sehr wahrscheinlich wird:



Der 3. Ring läßt sich nachweisen durch Oxydation von N-Acetyljodcolchinolmethyläther (siehe unten), $C_{21}H_{24}O_5NJ$, mit Salpetersäure und Permanganat. Dabei wird unter anderem auch Jodmethoxy-o-phthalsäure gebildet, die durch Reduktion in 4-Methoxyphthalsäure übergeht. Damit ist die Stellung der Methoxylgruppe festgestellt, wogegen jene des Jodatoms unsicher bleibt. Wahrscheinlich handelt es sich um 4-Methoxy-5-jodbenzol-1,2-dicarbonsäure, woraus für den 3. Ring die folgende Gruppierung folgt:



Der N-Acetyljodcolchinolmethyläther läßt sich mit Zinkstaub zu N-Acetylcolchinolmethyläther, $C_{21}H_{25}O_5N$, reduzieren. Verseift man die Methoxylgruppen des 1. Rings mit konz. Salzsäure und oxydiert hierauf mit Chromsäure und Schwefelsäure, so resultiert 4-Methoxy-phthalimid, dessen Benzolring aus dem 3. Ringe stammt und die Stellung des Stickstoffatoms im 2. Ring erkennen läßt.

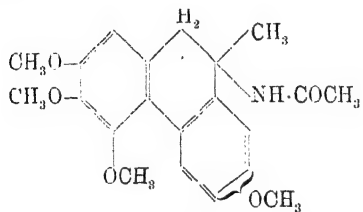
Das N-Acetyljodcolchinol entsteht aus dem Colchicein durch Behandeln mit Jod und Kalilauge. Seine Bruttoformel, $C_{20}H_{22}NO_5J$, läßt sich auflösen zu: $C_{15}H_8(OH) \cdot J \cdot (OCH_3)_3 \cdot (NH \cdot COCH_3)$. Der daraus gewonnene N-Acetylcolchinolmethyläther bildete den Mittelpunkt der Konstitutionsaufklärung. Es konnte gezeigt werden, daß es sich:

1. Um ein Dihydroderivat eines 9-Methylphenantrens handelt.
2. Daß der Dihydroring mittelständig ist, eine Methylengruppe enthält und am gleichen Kohlenstoffatom (9) auch die $-NH \cdot COCH_3$ -Gruppe trägt.

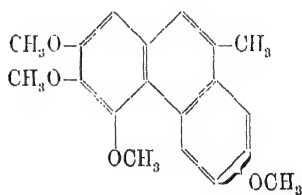
3. Daß Ring I aromatisch ist und 3 OCH_3 -Gruppen in benachbarter Stellung aufweist (siehe oben).
4. Daß der Ring III seine OCH_3 -Gruppe in β -Stellung zu den Verknüpfungsstellen mit Ring II enthält. Ebenso die Stellung der Aminogruppe in Ring II (siehe oben).
5. Daß die OCH_3 -Gruppen in Ring I nicht die Stellung 1, 2, 3 sondern 2, 3, 4 einnehmen.

Unsicher blieb die Stellung der OCH_3 -Gruppe in Ring III. Es ist daher auch für das Colchicin, bzw. Colchicein nicht klar, ob die entsprechenden Funktionen $>\text{CO}$ und $>\text{CHO}(\text{CH}_3)$ in 6 und 7 oder umgekehrt (in 7 und 6) anzuordnen sind.

Der Abbau des Colchicins zum 9-Methylphenanthren erfolgte über den eben genannten N-Acetylcolchinol-methyläther durch die Hoffmannsche Reaktion zu Tetramethoxy-methylphenanthren. Zuerst wurde mittels methylalkoholischer Salzsäure die Acetylgruppe verseift und der gebildete Colchinolmethyläther, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, in das quaternäre Ammoniumjodid, bzw. Hydroxyd übergeführt, welches im Vakuum erhitzt Wasser und Trimethylamin unter Bildung von Tetramethoxymethylphenanthren abspaltet.



N - Acetylcolchinolmethyläther



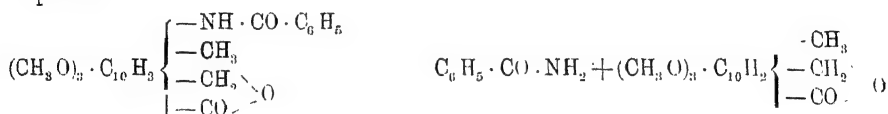
9-Methyltetramethoxy-phenanthren

Dabei ist also das hydrierte Ringsystem in ein reinaromatisches übergegangen. Das Tetramethoxy-methylphenanthren wurde nun mit konz. Jodwasserstoffsäure verseift und darauf mittels Zinkstaubdestillation zu 9-Methylphenanthren, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}$, reduziert. Daß es sich thatsächlich um diese Verbindung (F. 88–89°) handelt, konnte geschlossen werden, weil die theoretisch möglichen und bekannten Methylantracene und Methylphenanthrene mit ihr nicht übereinstimmten und weil von den beiden einzig noch unbekannten Methylphenanthrenen 4- und 9-, ersteres kaum in Frage kam. Denn sonst hätte die kräftige Aboxydeation des Rings I zu Trimethoxy-tricarbonsäuren führen müssen, während nur Phtalsäurederivate entstanden. Um sicher zu gehen, wurde die Synthese des 9-Methylphenanthrens ausgeführt.¹ Es schmolz bei 90–91° und gab mit dem aus dem Colchicin gewonnenen keine Schmelzpunktserniedrigung. Eine genauere Vergleichung war bisher nicht möglich, da von der natürlichen Verbindung zu wenig Material zur Verfügung stand.

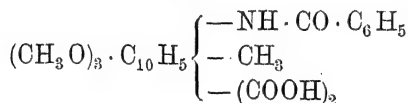
1) A. Windaus, H. Jensen u. A. Schramme, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 1875 (1924).

Die Methylengruppe im mittelständigen Ring (II) ergibt sich aus der Überführung des Colchicins in Oxycolchicin, $C_{22}H_{23}NO_7$, mit Chromsäure (Zeisel u. Friedrich), die mit der Bildung von Benzophenon aus Diphenylmethan oder von α -Tetralon aus Tetralin (Tetrahydronaphtalin) vergleichbar ist.

Über den Bau der beiden Ringe I und II gab der Abbau zu Naphtalinderivaten näheren Aufschluß. Die Trimethylcolchicinsäure läßt sich benzylieren. Durch vorsichtiges Verseifen der zuerst gebildeten Dibenzoylverbindung erhält man N-Benzoyltrimethylcolchicinsäure, die sich vom Colchicein nur dadurch unterscheidet, daß sie an Stelle des Essigsäurerestes jenen der Benzoesäure am Stickstoff enthält. Durch schwache Oxydation von N-Benzoyltrimethylcolchicinsäure, $C_{26}H_{25}NO_6$, entsteht N-Benzoylcolchid, $C_{23}H_{23}NO_6$ und N-Benzoylcolchinsäureanhydrid, $C_{23}H_{21}NO_7$, die beide noch die 3 OCH_3 -Gruppen, nicht aber die Enolgruppe des Colchicins enthalten. Das N-Benzoylcolchid wird als ein Lacton aufgefaßt. Es enthält nur noch die Ringe I und II des Colchicins, während der Ring III zum Lactonring oxydiert erscheint. Bei der trockenen Destillation zerfällt es in Benzamid und Trimethoxyhomonaphtid:



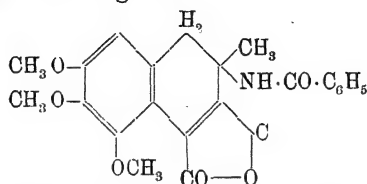
Die letztere Verbindung ist ein Naphtalinderivat. Auch das N-Benzoylcolchinsäureanhydrid kann zu einem Derivat des Naphtalins abgebaut werden, bzw. die Verbindungen sind selbst hydrierte Abkömmlinge von substituierten Naphtalinen. N-Benzoylcolchinsäureanhydrid ist das Anhydrid einer Dicarbonsäure, deren Anhydridgruppe aus der Lactongruppe des Colchids gebildet ist. Mit Zinkstaub und Eiessig reduziert entsteht unter Wasseraufnahme die Dicarbonsäure eines Tetrahydronaphtalinderivates, $C_{23}H_{25}NO_8$, entsprechend:



Das N-Benzoylcolchinsäureanhydrid oder sein Reduktionsprodukt spalten bei Einwirkung von konz. Jodwasserstoffsäure außer 3 Mol. CH_3J noch je 1 Mol. Wasser und Kohlensäure ab, unter Bildung eines neuen Anhydrids der Formel $C_{19}H_{17}NO_5$. Diese Anhydridbildung kann nur dadurch zustande gekommen sein, daß die Carboxylgruppe des einen Rings (III) mit einer der frei gewordenen Hydroxylgruppen des Rings I eine Brücke bildete. Dies ist aber nach Sachs¹ bei Naphtalinderivaten

1) Sachs, Anal. d. Chem. **365**, 53 (1909).

nur möglich, wenn die Gruppen in *pari*-Stellung sich befinden. Damit ist bewiesen, daß in den erwähnten Derivaten, wie im Colchicin selbst, die Stelle 4 besetzt ist, es sich somit um 2, 3, 4- und nicht um 1, 2, 3-Hydroxy- bzw. Methoxyverbindungen handelt. Ebenso ist dadurch die Stellung des Rings III zum Ring II festgelegt. Die Struktur des N-Benzoyl-colchinsäureanhydrids ist demnach die folgende:



woraus auch jene des N-Acetyl-colchinols und seiner Derivate folgt.

Unklar schien noch die bei der Oxydation des Colchicins beobachtete Bildung von Bernsteinsäure. Diese Schwierigkeit ist behoben, seitdem Anderzén und Holmberg¹ angaben, daß auch Vanillin bei der Oxydation Bernsteinsäure liefert.

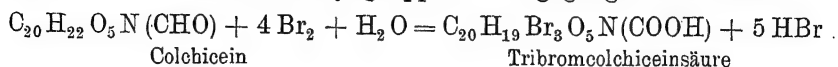
Es ist nun noch zu zeigen, welche Faktoren Windaus für die Annahme der eigentümlichen Keto-Enol-Äther-Funktion im Colchicin bestimmten. Das Colchicein erscheint dann als die Enolform eines β -Keto-Aldehyds, bzw. β -Diketons



Damit stimmt sowohl die leichte Verseifbarkeit des Colchicins zu Colchicein, wie auch die charakteristische Farbenreaktion des letzteren mit Eisenchlorid überein. Weiter das Verhalten der Trimethylcolchicinsäure beim Acylieren. Die Dibenzoylverbindung gibt die Eisenreaktion nicht, wohl aber die N-Benzoyltrimethylcolchicinsäure:

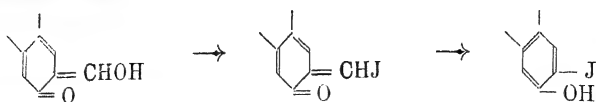
Die leichte Benzoylierung wäre unverständlich, wenn die fragliche Gruppe eine Carboxylgruppe wäre. Die Einwirkung von Benzolsulfochlorid und Pyridin auf Trimethylcolchicinsäure liefert 2 stereoisomere Disubstitutionsprodukte; solche *cis-trans*-Isomere sind wohl für Oxymethylenverbindungen bekannt, dagegen wäre dies bei Säureanhydriden zwischen Trimethylcolchicinsäure und Benzolsulfosäure nicht erklärlich.

Mit den üblichen Ketonreagentien, wie Hydroxylamin und Semicarbazid läßt sich weder im Colchicein noch in der Trimethylcolchicinsäure eine Carbonylgruppe nachweisen. Daß aber im Colchicein die Ketoaldehydgruppe dennoch vorhanden ist, zeigt die Oxydation mit Brom und Eisessig, wobei Tribromcolchiceinsäure entsteht, die eine CO-Gruppe enthält, die nur aus einer Aldehydgruppe hervorgegangen sein kann:



1) Anderzén u. Holmberg, Ber. d. d. chem. Ges. 56. 2047 (1923).
Winterstein-Trier, Alkaloide. 2. Aufl.

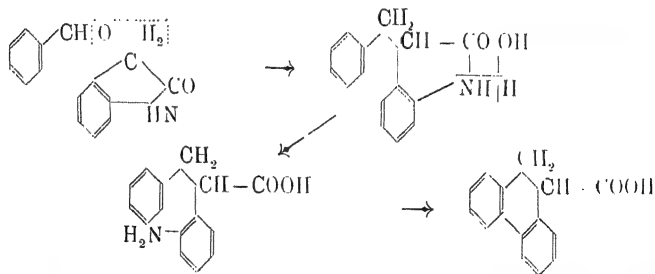
Schließlich läßt sich die Bildung des N-Acetyljodcolchinel aus Colchicein mit Jod und Kalilauge gut erklären durch Annahme der folgenden Reaktionsstufen:



Anscheinend verhält sich das Colchicein wie ein einfacher aromatischer Oxyaldehyd; doch spricht schon die Tatsache dagegen, daß es bei der Methylierung keinen Phenoläther, sondern einen Enoläther liefert. Dagegen ist das N-Acetyljodcolchinel ein Derivat eines o-Jodphenols.

Die Ergebnisse der katalytischen Hydrierung unterstützten diese Anschauungen über die Konstitution des Colchicins. Mit Wasserstoff bei Gegenwart von Platin und Eisessig geschüttelt, werden 8 Atome H aufgenommen. In diesem Octohydrocolchicin, welches farblos ist und auf Zusatz von Säuren oder Alkalien farblos bleibt, ist nun auch das 4. Methoxyl schwer verseifbar geworden. Ähnlich verhalten sich Oxycolchicin und Colchicein.

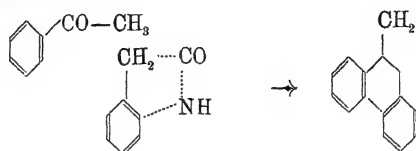
A. Windaus und W. Eickel¹ versuchten auch auf synthetischem Wege den Zwischenprodukten des Colchicinabbaus sich zu nähern und stellten hydrierte Phenanthrenderivate nach einer Methode dar, die eine interessante Modifikation der Pschorrschen Phenanthren-Synthese bedeutet. Während Pschorr von o-Nitroaldehyden und Phenylelessigsäurederivaten ausgeht, verwenden Windaus und Eickel Aldehyde, bzw. Ketone und Oxindol (inneres Amid der Phenylelessigsäure). E. Kirchner gelangte zu 9,10-Dihydrophenanthren-9-carbonsäure auf folgendem Wege: Benzaldehyd mit Oxindol kondensiert führt zu Benzaloxindol, welches hydriert und dann zur Aminosäure aufgespalten wurde; Diazotierung und Erwärmen mit Kupferpulver führt zu einem Reaktionsgemisch, aus welchem durch Vakuumdestillation die hydrierte Phenanthrencarbonsäure isoliert wurde:



Von dieser Carbonsäure kann man zum Dihydrophenanthren gelangen, indem man die Carboxylgruppe nach Curtius durch den Urethanrest ersetzt und mit Salzsäure behandelt. Dabei erhält man nicht

1) A. Windaus u. W. Eickel, Ber. d. d. chem. Ges. 57. 1871 (1924). — E. Kirchner, Nachr. K. Ges. Wiss. Göttingen 1921. 154.

erst die Aminoverbindung, sondern unter Abspaltung von Ammoniak gleich das 9-10-Dihydrophenanthren selbst. Verwendet man nun statt Benzaldehyd Acetophenon, so gelangt man auf analogem Wege zu 9-Methyl-9,10-Dihydrophenanthren, das mit jenem aus dem Colchicin erhaltenen verglichen werden konnte.¹



Physiologische Wirkung. Die Herbstzeitlose-Knollen werden seit dem Jahre 1763 (Störck) medizinisch benützt. Das Colchicin selbst ist der wirksame Bestandteil vieler Geheimmittel gegen die Gicht (Vin du Dr. de Laville, Granules de Houdé). Die Zahl der pharmakologischen Untersuchungen ist eine recht große. Wenn sie kein ganz klares Bild über die Wirkungsweise lieferten, so liegt dies einmal an der recht ungleichen Empfänglichkeit der Versuchstiere, dann aber auch an der Erscheinung, daß das Colchicin im Gegensatz zu den allermeisten Alkaloiden nicht prompt wirkt, selbst bei subkutaner oder intravenöser Injektion nicht schnell wirkt, sondern erst nach einer längeren Zeit, die an die Inkubationszeit der Bakterientoxine erinnert. Auch größere Dosen vermögen diese Vergiftungszeit nicht zu beschleunigen. Man nimmt daher an, daß nicht dem Colchicin selbst die enorme Giftigkeit zukommt, sondern einem Derivat, wahrscheinlich einem Oxydationsprodukt desselben. Nach Jacobj² soll die wirksame Umwandlungsform das Oxydicolchicin ($C_{22}H_{24}NO_6$)₂O, sein. Ähnlich wie das Tetanustoxin ist das Colchicin für Kaltblütler (Frösche, aber auch Fledermäuse im Winterschlaf) wenig giftig, doch nimmt die Wirksamkeit beim Erwärmen der Tiere außerordentlich zu (W. Hausmann 1906, H. Fühner 1910, Y. Sanno 1911). Auch diese Erscheinung hat man auf die Entstehung eines giftigen Oxydationsproduktes zurückzuführen gesucht. Nach Dixon³ wäre aber die allmähliche langsame Einwirkung dadurch bedingt, daß das Colchicin ähnlich wie das Tetanustoxin auf dem Nervenwege zum Zentralnervensystem fortschreitet.

Die große Giftigkeit des Colchicins veranlaßt eine ungemein vorsichtige Dosierung. Es ist als Tinctura colchici officinell. Davon pro Dosis 1,5—2,0 g, oder etwa das Dreifache pro Tag. Vom Alkaloid selbst darf man nur 1 mg pro dosi geben, 3—4 mg pro die. Überschreitungen der Maximaldosis haben wiederholt zu tödlichen Vergiftungen geführt.

1) A. Windaus, H. Jensen u. A. Schramme, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 1875 (1924)

2) Jacobj, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **27**. 119 (1890).

3) W. E. Dixon, Manuel of Pharmacology. 1906. — W. E. Dixon u. W. Malden, Journ. of Physiol. **37**. 50 (1908).

Nach Tierversuchen sollten 1—1,2 mg pro kg Körpergewicht als letale Dosis gelten. Doch ist auf diese Angabe wenig Verlaß, da auch die gleiche Tierart, z. B. Kaninchen, sehr ungleiche Empfänglichkeit zeigt, manche Tiere fast immun zu sein scheinen, der Mensch hingegen sehr empfindlich gegen das Gift ist.¹

Weidende Tiere verschmähen die Herbstzeitlose. Im Heu vermischtes Kraut soll Ziegen nichts anhaben, während Pferde erkranken. Über das Verhalten der Rinder sind die Erfahrungen widersprechend. Nach älteren Angaben sollen Kühe, die das Kraut und die Blüten fressen, blutige Milch geben, während neuerdings behauptet wird, daß die Milch unverändert bleibt und das Colchicin auch niemals in die Milch gelangt.

Auf niedere Tiere (Paramäcien) ist das Colchicin auch erst bei Temperaturerhöhung einigermaßen wirksam.² Andererseits widersteht es dem bakteriellen Abbau lange und kann daher auch noch nach Monaten in Leichen nachgewiesen werden. Man bedient sich hierzu der Farbenreaktionen in Verbindung der biologischen Reaktion nach Fühner, mit Fröschen, weißen Mäusen, eventuell auch Katzen.

Das Colchicin wirkt innerlich zunächst lokal reizend, dann mit zunehmender Resorption auf die sensiblen Nervenendigungen lähmend, ebenso auf die motorischen Zentren im Rückenmark und das Atmungszentrum. Neuere Versuche von S. Löwe³ und von H. Lipps⁴ bestätigen⁵, daß das Colchicin hauptsächlich ein Capillargift ist. Dies zeigt sich besonders in den Veränderungen der Schleimhäute des Duodenums und des Jejunums. Die Folge dieser Veränderungen, die sich auch makroskopisch als rote Flecken verraten, sind die choleraartigen Durchfälle, die vielleicht das bemerkenswerte Anzeichen der Vergiftung ausmachen. Beim Gebrauch colchicinhaltiger Gichtmittel wird daher auch meist empfohlen, das Medikament bis zum Auftreten von Diarrhöe zu nehmen. Auch in der Region der Knorpel beobachtet man capilläre Hyperämie. Bei Vergiftungsfällen fand man auch Gelenksschmerzen. Somit sind einige Andeutungen über die Ursache der günstigen Einwirkung bei akuten Gichtanfällen vorhanden. Diese Wirkung hat nichts mit einer Anregung der Nierenwirkung zu tun. Größere Dosen sind jedenfalls stark schädigend für dieses Organ, wenn sehr kleine vielleicht etwas anregend wirken mögen. Es wird auch nicht etwa Harnsäure in ver-

1) Letale Dosis für Kaninchen ca. 4 mg, erwärmte Frösche und weiße Mäuse ca. 3 mg, Hunde und Katzen ca. 1 mg pro kg.

2) W. Hausmann u. Kolmer, *Bioch. Zeitschr.* **3**, 506 (1907).

3) S. Löwe, *Ther. Halbmonatsh.* **1920**, 5.

4) H. Lipps, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **85**, 235 (1920).

5) Schon von H. Fühner u. M. Rehbein angegeben. [*Ebd.* **79**, 1 (1915)].

mehrtem Maße ausgeschieden.¹ Es wird einzig der Gichtanfall schmerzloser und abgekürzt.

Von den Derivaten ist das Colchicein viel weniger giftig als das Colchicin. Die Trimethylcolchicinsäure dagegen ist für Hunde und Katzen recht giftig. Noch giftiger ist deren Methylester; die tödliche Dosis für Katzen wird mit 5 mg pro kg angegeben. Das N-Benzoylderivat dieses Esters, das also die dem Colchicin analoge Benzoylverbindung darstellt, ist für Katzen nur $\frac{1}{10}$ so giftig wie das Colchicin. Die Wirkung auf Magen und Darm ist ähnlich jener des Colchicins.

Das Oxydicolchicin von Jacoby wirkt bei direkter Injektion nicht anders und auch nicht giftiger als Colchicin selbst. Das Oxycolchicin von Zeisel und Friedrich erzeugt wie das Oxydicolchicin veratrinähnliche Muskelzuckungen (beim Frosch). Beim Warmblütler ist die Wirkung eine ganz andere, insofern das Oxycolchicin noch weniger giftig sich erwies wie Colchicein. Es ist das ungiftigste der bisher untersuchten Colchicinderivate.²

Alkaloide von *Gloriosa superba*

Die Wurzel von *Gloriosa* oder *Methonica superba* ist ein giftiges javanisches Arzneimittel, in welchem früher nicht kristallisierende Alkaloide (Superbin, Gloriosin) nachgewiesen wurden. Clever, Green und Tutin³ fanden darin Colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, und zwei weitere Alkaloide, von denen eines, der Zusammensetzung $C_{23}H_{27}NO_6$, ein Methylcolchicin sein dürfte. Nadeln F. 276°. Das andere entspricht der Formel $C_{38}H_{38}N_2O_9$ oder $C_{15}H_{17}NO_4$; F. 177—178°.

3. Säureamide

Eine ganze Anzahl natürlicher Basen zerfällt unter dem Einfluß hydrolytischer Agentien in Amin und Carbonsäure. Unter diesen ist seit langem bekannt, vollkommen im Chemismus aufgeklärt und synthetisch zugänglich, das Piperin, der charakteristische Inhaltsstoff des Pfeffers. Das Piperin ist stets als Alkaloid betrachtet worden, insofern auch mit vollem Recht, als die Spaltbase, das Piperidin, eine heterocyklische Substanz ist, die den Grundkörper weiterer bekannter Alkaloide darstellt (Coniin, Pelletierine). In neuerer Zeit sind nun eine Reihe weiterer Säureamide gefunden worden, die schon ihrer Analogie zum Piperin wegen behandelt zu werden verdienen. Seitdem man weiß, welchen Anteil

1) Vermehrte Harnsäureausscheidung beim Hunde nach 1 mg Colchicin subcutan gab J. Pohl, Biochem. Zeitschr. **78**. 213 (1916), an.

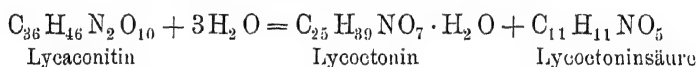
2) Literatur über Colchicinwirkung s. bes. H. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **63**. 357 (1910). — **72**. 228 (1913). — **82**. 60 (1917). — M. Rehbein, Dissert. Freiburg i. Br. 1917.

3) Clever, Green und Tutin, Journ. Chem. Soc. **107**. 835 (1915).

die Aminosäuren bzw. deren Abkömmlinge an der Bildung einfacher und komplizierter Alkaloide nehmen, wird es nicht überraschen, diese Aminosäuren selbst, die in beiderlei Richtung befähigt sind, Säureamide zu bilden, am Aufbau solcher Verbindungen beteiligt, in der Natur anzutreffen. In den Eiweißstoffen nimmt man diese Aminosäuren in solchen Säureamid-Bindungen verbunden an. Es kann hier natürlich nicht unsere Aufgabe sein, diese von den Proteinen abgeleiteten sogenannten Peptide zu besprechen. Hier kommen nur solche Verbindungen zur Sprache, die in ihrem Bau oder in ihrer physiologischen Wirkung etwas Besonderes aufweisen.

An dieser Stelle sollen die bisher bekannten charakteristischen Säureamide zusammengestellt werden. Näher charakterisiert werden nur jene, die in den Rahmen des bisher Besprochenen sich einfügen, während das Piperin und das den pfefferartig schmeckenden Stoffen Gemeinsame, erst bei den Pyridin-(Piperidinderivaten) erwähnt werden soll.

Bei einer Anzahl komplizierter gebauter Alkaloide ist ihre Säureamid-Natur weniger auffällig, wie z. B. bei dem eben behandelten Colchicin und dem Lycaconitin (s. d.), da in diesen Fällen die Säureamidbindung nur eine Teilfunktion darstellt. Das Lycaconitin gibt bei der Spaltung mit alkoholischer Lauge Lycoctoninsäure, eine Verbindung, die nun ein charakteristisches Säureamid ist, da sie selbst noch zu Bernsteinsäure und Anthranilsäure hydrolysiert werden kann:¹

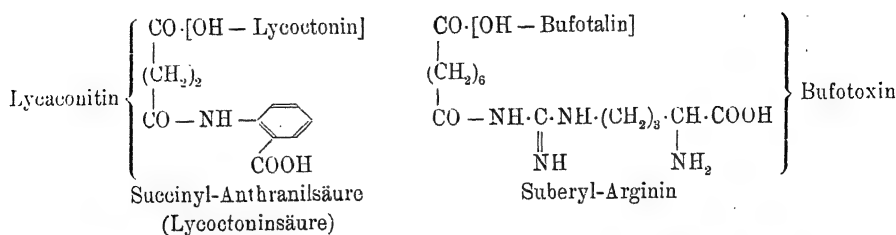


Die Lycoctoninsäure bildet hellbraune Nadelchen. F. 180°.

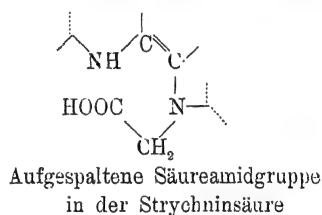
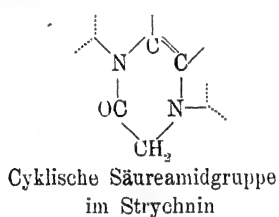
Ein Analogon zum Lycaconitin, dem giftigen Alkaloid des gelben Eisenhuts, bildet im Tierreich das Bufotoxin, das Gift des Hautdrüsensekrets der Kröte. H. Wieland und R. Alle² fanden, daß das Bufotoxin, $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{11}$, mit starker Salzsäure gekocht in Bufotalin, Arginin und Korksäure, $\text{COOH} \cdot (\text{CH}_2)_6 \cdot \text{COOH}$, zerfällt. Das Bufotalin ist der eigentliche Giftstoff, der aber durch die Bindung mit der wasserlöslichen (hydrophilen) Gruppe des Suberyl-Arginins an Wirkung gewinnt. Ebenso dürfte das Lycoctonin durch die Bindung an die Succinyl-Anthranilsäure an Giftigkeit zunehmen. Wenigstens gilt diese Regel für Aconin und Aconitin (s. d.). Der Krötengiftstoff hat aber zum Unterschiede von dem viel stickstoffärmeren Lycaconitin keinen Alkaloidcharakter, denn seine sämtlichen 4 Stickstoffatome gehören dem an sich unwirksamen aliphatischen Säureamid Suberyl-Arginin an. Das Bufotalin ist physiologisch und vielleicht auch chemisch den Digitalisstoffen verwandt.

1) H. Schulze u. E. Bierling, Arch. d. Pharm. **251**, 8 (1913).

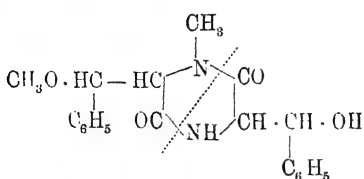
2) H. Wieland u. R. Alle, Ber. d. d. chem. Ges. **55**, 1789 (1922).



Säureamide, bei welchen beide Anteile, der der Säure und der des Amins am gleichen Komplex gebunden sind, zerfallen naturgemäß bei der Aufspaltung der Säureamidbindung nicht in getrennte Verbindungen. Einen solchen Fall bietet z. B. das Strychnin, dessen beide Stickstoffatome in einem hydrierten Ketopyrazinring angenommen werden.



l-Galloyl-Leucin, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6$, eine Verbindung, die zwischen dem Grundtypus der Gerbstoffe (Depside) und dem der Eiweißstoffe (Peptide) steht, ist von M. Nierenstein¹ aus den Gallen, die durch den Stich von *Cynips calcis* auf *Quercus Aegilops* erzeugt werden, isoliert worden. Prismatische Nadeln aus Alkohol. F. 234.—238°. Erhitzen mit 10 %-iger Salzsäure unter Druck liefert Gallussäure und Leucin.



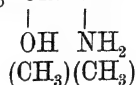
den freien OH- und NH-Gruppen der Methylierung anheimfiel. Die Amino-

1) M. Nierenstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **92**. 53 (1914).

2) Stenhouse u. Groves, Annal. d. Chem. **185**. 14 (1877).

3) M. O. Forster u. W. B. Saville, Journ. Chem. Soc. **121**. 816 (1922).

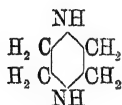
säure hätte die Struktur: $C_6H_5 \cdot CH \cdot CH \cdot COOH$, d. h. eine sehr weitgehende Analogie zu Ephedrin.



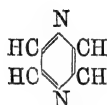
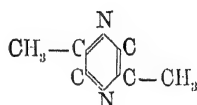
Piperazine

Neuerdings sind zahlreiche Forscher eifrig an der Arbeit, um zu zeigen, daß die Verknüpfung der Aminosäuren in den Eiweißstoffen nicht einzig nach dem Peptid-Typus erfolgt, sondern daß auch Anhydridkomplexe im Sinne der 2,5-Diketopiperazine vorhanden sind. Durch Reduktion gehen Diketopiperazine in Piperazine über. Die eben genannten Beispiele zeigen, daß auch unter den Spezialstoffen der Pflanzen derartige Komplexe auftreten können. Im Hinblick auf die Möglichkeit, daß von diesen (Diketo-)Piperazinkomplexen der Proteine Fäden zur Ausbildung spezifischer cyklischer Basen führen, seien auch die Resultate dieser neuen Studien über Aminosäureverkettung in den Proteinen erwähnt.

Man hatte den Piperazinen und Pyrazinen selbst eine biochemische Bedeutung zusprechen wollen, doch sind die bisherigen Forschungsergebnisse hierfür nicht günstig. So hat man früher irrtümlicherweise Piperazin für identisch mit dem Spermin (s. S. 94) gehalten. Das Dimethylpyrazin (Ketin), das durch Reduktion von Dimethylpiperazin gewonnen wird, kommt im technischen Fuselöl vor. Es entsteht bei der Destillation von Glycerin mit Ammoniumsalzen, ist früher aber als ein Nebenprodukt der Hefengärung betrachtet worden.¹ Piperazin und Dimethylpiperazin sind ihrer leichtlöslichen Harnsäuresalze wegen als Gichtmittel verwendet worden.



Piperazin

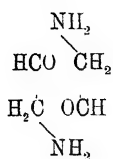
Pyrazin
(Aldin)2,5-Dimethylpyrazin
(Ketin)

Nach Kikkoji und Neuberg² scheiden Kaninchen, denen man viel Aminoacetaldehyd gab, einen kleinen Teil desselben in Form von Pyrazin aus. Es ist aber sehr fraglich, ob Aminoacetaldehyd ein natürliches Stoffwechselprodukt ist. Der Verfasser hatte die intermediäre Bildung des Aminoacetaldehyds zur Erklärung der gemeinsamen Genese von Cholin und Betain (Colamin und Glykokoll) angenommen, diese Anschauung aber bald wieder verlassen³), da sich diese gemeinsame Genese zwangloser im Sinne einer Cannizzaroschen Umwandlung des Glycol-

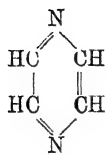
1) Stöhr, Journ. prakt. Chem. **54**. 481 (1897). — Bamberger u. Einhorn, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 224 (1897).

2) T. Kikkoji u. C. Neuberg, Biochem. Ztschr. **20**. 463 (1909).

3) G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. S. 33. (1912).



Aminoacetaldehyd



Pyrazin

aldehyds mit nachträglichen Amidierungen darstellen läßt. Der Aminoacetaldehyd hat auch an Interesse verloren, seitdem man das Muscarin (s. S. 70) nicht mehr mit ihm in Zusammenhang bringt.

Das Auftreten von Pyrazin- und Piperazinringen in komplizierten Basen ist aber durchaus wahrscheinlich. Außer auf das Strychninmolekül, sei auf jenes des Pyocyanins verwiesen und auf die Tatsache, daß bei vielen Naturstoffen mit 2 und mehr Stickstoffatomen noch kein Einblick in die Struktur möglich war.

Die Diketopiperazine entstehen leicht aus Aminosäuren, z. B. aus der einfachsten, dem Glykokoll, das Diketopiperazin selbst. Man hat solche Diketopiperazine vielfach bei der Aufarbeitung der Hydrolysenprodukte der Eiweißstoffe angetroffen und sie für Kunstprodukte angesehen. So ist schon von Ritthausen¹, dann von Salaskin² das Leucinimid aus Hydrolysenprodukten von Proteinen nachgewiesen worden. Solche Anhydride dürften nach Abderhalden³ hauptsächlich in den in der Natur in festem Zustand vorkommenden Proteiden wie Keratin, Seide, Elastin auftreten. So fanden Levene und Wallace⁴ l-Prolinglycinanhydrid, Dakin⁵ Oxyprolyl-prolinanhydrid in Gelatine. Ähnliche Anhydride wurden aber auch aus Casein⁶ und neuerdings aus zahlreichen andern Eiweißstoffen isoliert und nun ihre Präexistenz durch systematische Untersuchungen nachzuweisen gesucht.⁷

1) H. Ritthausen, Ber. d. d. chem. Ges. **29**. 2109 (1896).

2) S. Salaskin, Ztschr. f. physiol. Chem. **32**. 592 (1901).

3) E. Abderhalden, ebd. **128**. 119 (1923). — In Oppenh. Hdb. d. Biochem. 2. Aufl. **1**. 605 (1924).

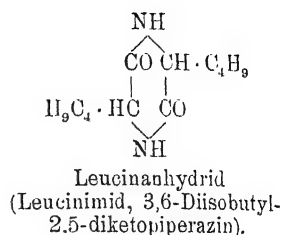
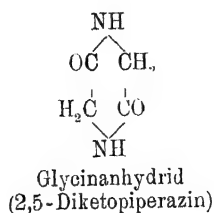
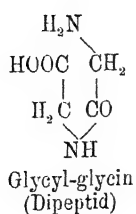
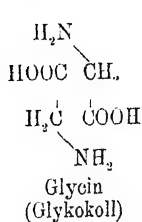
4) P. A. Levene und G. B. Wallace, Ztschr. f. physiol. Chem. **47**. 143 (1906).

5) H. D. Dakin, Biochem. Journ. **12**. 290 (1918).

6) E. Abderhalden u. C. Funk, Ztschr. f. physiol. Chem. **53**. 19 (1907).

7) E. Abderhalden, Pfl. Archiv f. ges. Physiol. **201**. 1 (1923). — Die Naturwissenschaften **12**. 716 (1924). — Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 1821 (1925). — Abderhalden u. W. Stix, Ztschr. f. physiol. Chem. **129**. 143 (1923). — **132**. 238 (1924). — **142**. 306 (1925). — Abderhalden u. H. Suzuki, ebd. **127**. 281 (1923). — Abderhalden u. E. Komm, ebd. **134**. 121 (1923). — **139**. 147, 181 (1924). — **140**. 147 (1924). — **143**. 128 (1925). — Abderhalden u. E. Schwab, ebd. **139**. 72, 169 (1924). — **143**. 290 (1925). — Abderhalden, E. Klarmann u. E. Komm, ebd. **140**. 92 (1924). — **144**. 234 (1925). — **145**. 308 (1925). — Abderhalden u. Mitarb. ebd. **146**. **148**. **149**. (1925). — W. S. Ssadirow u. N. D. Zelinsky, Biochem. Ztschr. **136**. 241 (1923). — **137**. 401 (1923). — P. Brigl, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 1887 (1923).

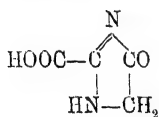
M. Bergmann, Die Naturwissenschaften **12**. 1155 (1924). — Ztschr. f. physiol. Chem. **144**. 276 (1925). — M. Bergmann u. E. Brand, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 1280 (1923). — M. Bergmann, E. Brand, F. Weinmann, A. Miekeley, E. Kann Ch. Witte, Ztschr. f. physiol. Chem. **131**. 1 (1923). — **140**. 128 (1924). — **143**. 108 (1925). — M. Bergmann, A. Miekeley u. E. Kann, Annal. d. Chem. **445**. 17 (1925).



Abderhalden und Mitarbeiter fanden unter anderem, daß bei der Oxydation von Eiweißstoffen mit Permanganat neben anderen Produkten Oxamid entsteht. Die gleiche Verbindung entsteht auch aus Diketopiperazinen, nicht aber aus Dipeptiden, mit Ausnahme von Glycylglycin. Bei der Reduktion von Glycylglycin entsteht Colamin, bei jener von Alanylglycin Oxymethyläthylamin, während die Reduktion von Eiweißstoffen, Peptonen, wie jene von Diketopiperazinen zu Piperazinen führt.

Ssadikow u. Zelinsky hydrolysierten Proteine mit 1 %iger Salzsäure und fanden Anhydride, die sie ebenfalls als in den Eiweißstoffen vorgebildet ansehen. Die Anschauung, daß die Proteine einen ähnlichen Aufbau haben könnten, wie er neuerdings für Cellulose und andere Polysaccharide angenommen wird, gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die röntgenoskopischen Untersuchungen (Herzog, Brill). Danach bestände das Eiweißmolekül wesentlich aus Elementarkomplexen, die von Anhydriden gebildet würden, die durch Nebervalenzen verbunden wären. Im Fibroin herrscht ein Anhydrid vor, das sehr wahrscheinlich jenes des Glycylalanins ist.

Goldschmidt und Steigerwald zeigten, daß sich Proteine und Diketopiperazine beim Abbau mit Hypobromit analog verhalten, indem offenbar die sekundären Iminogruppen angegriffen werden, während die Gruppe $-\text{CO}-\text{NH}-$ der Peptide nicht reagiert. Glycinanhydrid liefert dabei 4-Imidazolon-2-carbonsäure:



Die interessanten Studien von P. Karrer, sowie M. Bergmann und deren Mitarbeitern bewegen sich vornehmlich in synthetischer Richtung und behandeln die

P. Karrer u. Ch. Gränacher, *Helv. chim. Acta* **7**, 763 (1924). — P. Karrer, Ch. Gränacher, R. Widmer, E. Miyamichi, H. C. Storm, *ebd.* **8**, 203, 205, 211 (1925). — Ch. Gränacher, *ebd.* **8**, 784, 865 (1925). — Ch. Gränacher, V. Schelling u. E. Schlatter, *ebd.* **8**, 873 (1925).

R. O. Herzog und W. Jancke, *Ber. d. d. chem. Ges.* **53**, 2162 (1920). — R. O. Herzog, E. Krahn, M. Kobel, M. Lüdtkke, *Ztschr. f. physiol. Chem.* **134**, 290, 296 (1924). — **141**, 100, 158 (1924). — R. Brill, *Annal. d. Chem.* **434**, 204 (1923).

N. Trönsegaard, *Ztschr. f. physiol. Chem.* **112**, 86 (1920). — **127**, 137 (1923). — **130**, 84 (1923). — **134**, 100 (1924). — N. Trönsegaard u. J. Schmidt, *ebd.* **133**, 116 (1924). — N. Trönsegaard u. E. Fischer, *ebd.* **142**, 35 — **143**, 304 (1925). — N. Trönsegaard, *Ztschr. angew. Chem.* **38**, 623 (1925).

E. Waldschmidt-Leitz u. A. Schöffner, *Ber. d. d. chem. Ges.* **58**, 1356 (1925). St. Goldschmidt u. Chr. Steigerwald, *ebd.* **58**, 1346 (1925).

E. Cherbuliez u. J. F. Chambers, *Helv. chim. Acta* **8**, 395 (1925).

Bildung von Oxazol- bzw. Oxazolinderivaten durch Umwandlungen peptid-ähnlicher Verbindungen. Trönsegaards Anschauungen über die Präexistenz und dominierende Rolle der Pyrrolkerne im Proteinmolekül gehen zu weit. Seine Bemühungen in acetylierten und dann reduzierten Proteinen die vermuteten eigentlichen Grundkerne der Eiweißmoleküle nachzuweisen können erst später kritisch beleuchtet werden.

Nach E. Waldschmidt-Leitz und A. Schöffner hat man bei der Erörterung dieser Frage des primären Vorkommens von 2,5-Diketopiperazinen im Proteinmolekül „dem Umstand zu wenig Rechnung getragen, daß es bisher nicht gelungen ist, eine Aufspaltung solcher Diketopiperazine durch die spezifischen proteolytischen Enzyme zu beobachten“.¹ Abderhalden kam zu der Meinung, daß die Aufspaltung durch die Säure bzw. das Alkali der Verdauungssäfte erfolge, da weder Trypsin noch Pepsin an der Aufspaltung beteiligt sind. Die Versuche von Waldschmidt-Leitz und Schöffner zeigen nun, daß unter physiologischen Bedingungen eine Aufspaltung einfacher Diketopiperazine nicht zu beobachten ist. Weder mit tierischen proteolytischen Enzymen, noch mit Papain oder Hefeprotease ließ sich eine Zerlegung nachweisen. „Sodann hat es sich gezeigt, daß entgegen der von Abderhalden entwickelten Anschauung der Diketopiperazinring bei der Reaktion der tierischen Verdauungsssekrete weitgehende Beständigkeit aufweist, sei es bei der normalen Acidität des Magensaftes, sei es bei der Konzentration der Hydroxylionen im Darm. Für eine durchgreifende Aufspaltung von Anhydridringen unter den Bedingungen der tierischen Verdauung ergeben unsere Befunde keinen Anhalt.“

„Diese Tatsachen zwingen zu einer vorsichtigeren Stellungnahme zu der Frage nach dem Vorkommen anhydridartiger Komplexe im Eiweiß. Unterzieht man die Ergebnisse der Forschung nach der Isolierung anhydridhaltiger Spaltungsprodukte aus Proteinen einer kritischen Durchsicht, so gelangt man zu der Feststellung, daß eine wesentliche Beteiligung solcher Komplexe am Aufbau des Moleküls nur für einige wenige Vertreter dieser Körperklasse wahrscheinlich gemacht wurde; dahin gehört zufolge den wichtigen Untersuchungen von R. O. Herzog, von R. Brill, sowie von Abderhalden das Fibroin der Seide, und, wenn auch nicht so sicher, die Hornsubstanz, das Keratin. Wenn daneben in andern Fällen von der Isolierung kleiner Mengen von Diketopiperazinen auch aus andern Proteinen berichtet wurde, so halten wir diese Befunde für wenig belangreich, zumal die Untersuchungen von P. Brigl (l. c.) und von Abderhalden und Komm auf die überaus leichte sekundäre Entstehung von Anhydriden aus Dipeptiden aufmerksam gemacht

1) s. a. E. Abderhalden, *Ztschr. f. physiol. Chem.* **55**, 384 (1908). — Pflügers *Arch. d. Physiol.* **201**, 1 (1923). — Abderhalden u. K. Goto, *Fermentforschung* **7**, 169 (1923). — F. Wessely, *Ztschr. f. physiol. Chem.* **135**, 117 (1924).

haben. Diese Sonderstellung der Seidenfaser und gewisser anderer tierischer Skelettsubstanzen scheint uns in diesem Zusammenhang auch in anderer Hinsicht gestützt zu sein. Wie man schon lange weiß, zeichnen sich diese Stoffe aus durch eine ungewöhnliche Resistenz gegen den Angriff proteolytischer Enzyme; sie ließe sich erklären mit der Annahme einer besonderen, anhydridartigen Struktur. Vielleicht wird die Entwicklung unserer Erkenntnis vom Aufbau der Proteine dahin führen, daß man unter ihnen verschiedene strukturelle Typen anzunehmen und zu unterscheiden hat, z. B. zwischen einer großen Gruppe enzymatisch leicht zerlegbarer, anhydridarmer Vertreter einerseits und einer solchen von enzymatisch schwer spaltbaren Proteinen andererseits, für deren Konstitution eine wesentliche Beteiligung von Diketopiperazinen charakteristisch wäre.“ (Waldschmidt-Leitz und Schöffner.)

Bei den höheren Pflanzen kommen diese eiweißartigen Skelettsubstanzen nicht vor. Bei diesen sind es die stickstofffreien Polysaccharide, die diese Funktion der Gerüstkörper erfüllen. Offenbar ist es kein bloßer Zufall, daß man, wie schon bemerkt, gerade bei der Cellulose und ihren Verwandten jetzt auch eine ähnliche Molekular-Struktur, assoziierter Anhydridkomplexe, wie bei der Seide, annimmt. Für die Muttersubstanzen der Pflanzenalkaloide ergeben also nach obigem die neueren Anschauungen und Ergänzungen zur Struktur der Proteinmoleküle kaum irgendwelche neue Gesichtspunkte. Heterocyklische Ringe sind im Protein nachweislich vorgebildet, wie die Entstehung von Pyrrolidin-, Indol- und Imidazolderivaten bei der Hydrolyse beweist. Die Bildung weiterer heterocyklischer Ringe, wie die des Isochinolins und Chinolins läßt sich auf Grund der bisherigen Vorstellungen über den Aufbau der Proteine aus säureamidartig verketteten Aminosäuren der aromatischen Reihe und des Indols recht gut verstehen und ableiten. Die Heteroringe mit zwei Stickstoffatomen sind zum Teil dem Imidazol, zum Teil dem Purin zugehörig; sofern sich aber bestimmtere Beziehungen zu Piperazinen ergeben sollten, wird man daraus noch keinen Schluß auf deren Präexistenz in den Proteinen ziehen können, da auch sekundäre Umwandlungsprozesse der Aminosäuren oder deren Peptide zu Piperazinen führen könnten.

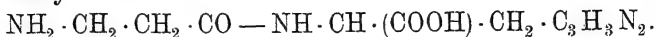
Peptide

Unter den Peptiden sind von allgemeinem Interesse das Carnosin und das Glutathion.

Carnosin, $C_9H_{14}N_4O_8$, entdeckt 1900 von W. Gulewitsch und Amiradžibi¹, findet sich zu 0,1—0,3 % im frischen Muskelfleisch und wurde wiederholt in Muskelextrakten von Säugetieren und Fischen auf-

¹ W. Gulewitsch u. Amiradžibi, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. 565 (1900). — W. Gulewitsch, ebd. **50**. 204. 535 (1907). — **73**. 435 (1911).

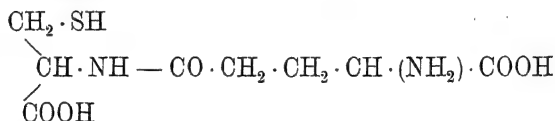
gefunden. Es liefert bei der Hydrolyse β -Alanin und Histidin und zwar ist es β -Alanyl-Histidin¹:



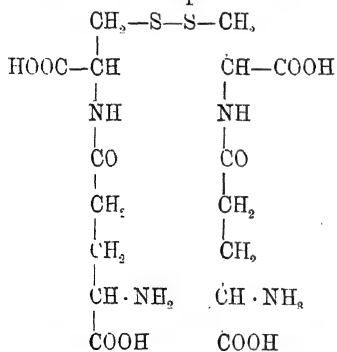
Flache Nadeln, F. 240°; in Wasser mit stark alkalischer Reaktion löslich. Rechtsdrehend. Physiologisch ohne Wirkung.

Das Ignotin, von Fr. Kutscher aus Liebigs Fleischextrakt gewonnen (1905), ist mit Carnosin identisch. Das β -Alanin ist ein Fäulnisprodukt der Asparaginsäure (D. Ackermann 1911). Nach Th. Jona² ist im Muskelextrakt auch ein Alanyl-Alanin-Anhydrid nachzuweisen. Das β -Alanin ist vielleicht einer der auf die Magensaftsekretion treibend wirkenden Anteile der „Carnosinfraktion“ des Muskelextrakts (s. auch Methylguanidine).

Glutathion ist ein autoxydables Dipeptid aus Glutaminsäure und Cystein, das von F. G. Hopkins³ in Hefe und in tierischen Organen nachgewiesen wurde. Es bildet allem Anscheine nach den gesamten organisch gebundenen Nichteiweiß-Schwefel der Zellen. Die Konstitution ist die folgende⁴:



Glutathion wirkt als H- oder O-Acceptor, indem es mit seinem Cystein-Cystin-Anteil von der Sulfhydryl- in die Disulfidform und umgekehrt übergehen kann.⁵ Es dürfte dem von de Rey-Pilhade beschriebenen Philothion entsprechen.



Bei der Isolierung aus Hefe oder Muskel erhält man das Peptid stets in der oxydierten Form, $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2$, von nebenstehender Konstitution. Es bildet so ein nicht hygroskopisches, amorphes Pulver, das bei 165—170° erweicht und bei 187° schmilzt. Es ist sehr leicht in Wasser löslich; unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Tunnicliffe⁶ stellt diese Form auch synthetisch dar aus dem Monobromid

1) Synthese siehe L. Baumann u. Th. Ingvaldsen, Journ. Biol. Chem. **35**. 263 (1918). — G. Barger u. F. Tutin, Biochem. Journ. **12**. 402 (1918).

2) Th. Jona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **83**. 458 (1912). — Über das synthetische α -Alanyl-Histidin s. L. Havestadt u. R. Fricke, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 2048 (1924).

3) F. G. Hopkins, Biochem. Journ. **15**. 286 (1921). — F. G. Hopkins u. M. Dixon, Journ. Biol. Chem. **54**. 527 (1922).

4) J. H. Quastel, C. P. Stewart u. H. E. Tunnicliffe, Biochem. Journ. **17**. 586 (1923).

5) Über die Bedeutung der Sulfhydrylgruppe für die Reduktions- und Oxydationsvorgänge in der Zelle s. Heffter, Med.-naturw. Arch. **1**. 81 (1908). — Arnold, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 300 (1910).

6) H. E. Tunnicliffe, Biochem. Journ. **19**. 194. 199. 207 (1925) s. a. M. Dixon u. H. E. Tunnicliffe, Proc. R. Soc. B. **94**. 266 (1923).

der Glutaminsäure und Cystindimethylester. Er fand folgende Mengen Glutathion:

Hefe	0,15—0,22 %	Rattenmuskel .	0,03—0,04 %
Kaninchenleber.	0,22—0,35 „	Rattenleber . .	0,16—0,21 „

Nach Kaye und Lloyd¹ ist Glutathion vielleicht auch in der Haut und in den Haaren enthalten.

Protamine

Viel länger sind sehr stark basische einfachste Eiweißstoffe bekannt, die Protamine, deren Erwähnung hier auch ihrer Giftwirkung wegen gerechtfertigt ist. Diese Protamine verdanken ihre Basizität dem Gehalt an Diaminosäuren, von denen besonders das Arginin vorherrscht (bis 90 %). Im Pflanzenreich sind Protamine noch nicht sicher gefunden worden. Sie werden aus Fischsperma gewonnen. Sie sind sehr stickstoffreich (25—30 %). Bei der Hydrolyse liefern sie viel Arginin, daneben meist Histidin oder Lysin; ferner wurden in kleineren Mengen mitunter auch andere Aminosäuren gefunden, so Alanin, Valin, Prolin, Tyrosin. Die Sulfate sind linksdrehend. Alkaloidreagentien geben Niederschläge.

Das erste Protamin wurde von Fr. Miescher (1874) in den reifen Spermatozoen des Lachses aufgefunden. Die Protamine sind später von A. Kossel² und seinen Schülern eingehend studiert worden. Sie erwiesen sich alle als toxisch. Da sie sich in Form ihrer Salze rein darstellen lassen, muß angenommen werden, daß die schwer erklärbare Giftwirkung ihnen selbst und nicht etwa einer Beimengung zukommt. Intravenöse Injektion von mehr als 0,15—0,18 g Clupein, Salmin oder Scombrin (aus den Testikeln des Herings, des Lachses, der Makrele) genügt bereits, um einen 10 kg schweren Hund zu töten. Es tritt rasch Blutdrucksenkung und Zunahme der Atemfrequenz auf, später Abnahme derselben und Atemstillstand.³ M. Yamagawa⁴ stellte aus dem Sperma von 6 japanischen Fischen ebenfalls analysenreine Protaminpräparate dar, die immer etwas Histidin neben viel Arginin enthielten. Sie wirkten auf Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde giftig. Es wurde Gefäßerweiterung und gerinnungshemmende Wirkung nachgewiesen.

Zur Konstitution der Protamine s. A. Kossel, Cameron, Weis, Edlbacher.⁵ Für das Scombrin nimmt Kossel an, daß es aus 6 Mol.

1) M. Kaye u. Lloyd, *Biochem. Journ.* **18**, 1043. — M. Kaye, ebd. **18**, 1289 (1924).

2) A. Kossel, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **22**, 176 (1896). — **25**, 176 (1898) — **26**, 588 (1899). — **40**, 311 (1903). — A. Kossel u. H. D. Dakin, ebd. **40**, 565 (1903). — **41**, 407 (1904).

3) W. H. Thompson, ebd. **29**, 1 (1900).

4) M. Yamagawa, *Journ. Coll. Agric. Tokyo* **5**, 419 (1916).

5) A. Kossel u. Cameron, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **76**, 457 (1912). — Kossel u. Weis, ebd. **78**, 402 (1912). — **84**, 1 (1913). — A. Kossel, ebd. **88**, 163. — A. Kossel u. F. Edlbacher, ebd. **88**, 186 (1914).

Arginin, 1 Mol. Prolin und 2 Mol. Alanin besteht. Der Abbau durch Trypsin führt zu den Protonen¹, welche sehr wahrscheinlich aus einem Komplex von 2 Mol. Arginin (Diarginid) und einer Monoaminosäure bestehen und den Grundkörper der Protamine darstellen. Diese Protone haben nicht mehr die eiweißfällende Wirkung der Protamine und werden nur noch in saurer Lösung von Alkaloidfällungsmitteln niedergeschlagen.

Peptamine. Die unten beschriebenen charakteristischen Säureamide höherer Pflanzen stehen den echten Alkaloiden deshalb näher, als die eben erwähnten Verbindungen, weil die eine der Komponenten ein wahres Amin und nicht eine Aminosäure darstellt. Nun ist es bemerkenswert, daß gerade Dicarbonsäuren (Bufotoxin, Lycaconitin), beziehungsweise Aminodicarbonsäuren (Carnosin, Glutathion) sich am Aufbau solcher peptidartiger Verbindungen beteiligen. Denn auch beim Carnosin ist es eine Aminodicarbonsäure, die Asparaginsäure, die zunächst, als Muttersubstanz des sonst in den Geweben höherer Organismen nicht auftretenden β -Alanins, in Frage kommt. Zu basischeren Verbindungen würden wir gelangen, wenn solche Peptide nachträglich decarboxyliert würden, oder falls die Säureamidbildung durch Zusammenschluß von proteinogenen Aminen (decarboxylierten Bausteinen) und (Amino-)Säuren stattfände:



Da das natürliche Vorkommen solcher Eiweißabbauprodukte zu erwarten war, stellte M. Guggenheim² derartige Verbindungen, die er Peptamine nannte, künstlich dar. Man hat aber bisher noch keine Vertreter dieser Gruppe in der Natur sicher nachgewiesen.³

Die spezifischen pflanzlichen Säureamide

(Alkaloidartige Gewürzstoffe höherer Pflanzen)

Spilanthol wurde das scharfe Prinzip des Krautes der Parakresse (*Spilanthus oleracea*, Compositae) von Gerber⁴ genannt. Gerber vermochte das Spilanthol nur in amorpher Form abzuscheiden und auch Y. Asahina und M. Asano⁵ konnten es nicht in reiner Form isolieren. Doch gelang es den japanischen Forschern das Rohprodukt (Ausbeute aus blühenden Pflanzen 0,1% der Trockensubstanz) katalytisch zu redu-

1) A. Kossel u. A. Matthes, ebd. **25**. 190 (1898). — M. Goto, ebd. **37**. 94 (1902).

2) M. Guggenheim, Biochem. Zeitschr. **51**. 369 (1913). D.R.P. 281912.

3) Nach M. Guggenheim ist das aktive Prinzip der Hypophyse auf jeden Fall eine zusammengesetzte Verbindung. Er vermutete, daß es sich um acylierte Alkanolamine oder Aminosäurederivate von proteinogenen Aminen handelt.

4) Gerber, Arch. d. Pharm. **241**. 270 (1903).

5) Y. Asahina u. M. Asano, Journ. Pharm. Chim. **23**. 144 (1920) — Journ. Pharm. Soc. Japan **1922**. Nr. 480.

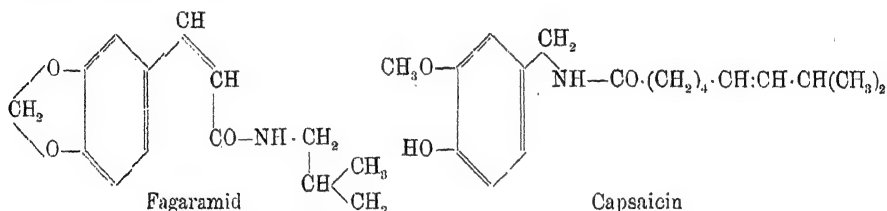
zieren, wobei das Hydrosphilanthol erhalten wurde, eine kristallisierende Verbindung der Zusammensetzung $C_{14}H_{29}NO$, F. 28° , Kp. bei 6mm $175-178^{\circ}$. Das Hydrosphilanthol besteht im wesentlichen aus Caprinsäure-Isobutylamid:



Im Spilanthol selbst muß die saure Komponente ungesättigt sein (Decylensäure?), da es bei der Hydrolyse Isobutylamin liefert.

Das Spilanthol ist bisher das einzige zusammengesetzte aliphatische Pflanzenamid. Bemerkenswerter Weise sind die beiden anderen nicht-heterocyklischen Pflanzenamide von fett-aromatischem Charakter mit dem Spilanthol insofern chemisch verwandt, als in dem einen Fall (Capsaicin), der saure Anteil (ungesättigte Decylsäure) zumindest ähnelt, im anderen Falle (Fagaramid) der basische (Isobutylamin) übereinstimmt.

Fagaramid, $C_{14}H_{17}NO_3$, wurde von H. Thoms und Thümen¹ 1911 durch Benzolextraktion aus der Wurzelrinde von *Fagara xanthoxyloides* (*Xanthoxylum senegalense*, Rutaceae) gewonnen. Es kommt auch in der Rinde von *Xanthoxylum macrophyllum* vor.² Wohlausgebildete Kristalle. F. $119-120^{\circ}$. Mit alkoholischer Lauge findet Spaltung in Piperonylacrylsäure und Isobutylamin statt. Die Konstitution wurde auch durch die Synthese bekräftigt.



Capsaicin, $C_{18}H_{27}NO_3$, das scharfe Prinzip der Capsicumfrüchte, wurde früher für stickstofffrei gehalten. Die Früchte von *Capsicum annum* (Spanischer Pfeffer, Paprika, Solanaceae) enthalten etwa 0,2% Capsaicin, die von *Capsicum fastigiatum* (Cayennepfeffer) 0,15—0,5%.

Zur Gewinnung des Capsaicins eignet sich die Methode von K. Micko³. Die gepulverten Früchte werden mit Äther extrahiert, der ätherische Extrakt dann mit alkoholischer Kalilauge schwach alkalisch gemacht und wiederholt mit 90%igem Alkohol ausgeschüttelt. Das Capsaicin geht völlig in die alkoholische Schichte. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird mit wenig Wasser aufgenommen. Dieses löst auch einen Teil des rohen Capsaicins. Dem wässerigen Anteil kann es entzogen werden durch Zusatz von Salzsäure und ausäthern. Der ungelöste ölige Teil wird in Alkohol gelöst, mit alkoholischer Silbernitratlösung gereinigt, das Filtrat vom Silberniederschlag mit Kochsalz entsilbert, das Filtrat vom Chlor-

1) H. Thoms u. Thümen, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 3717 (1911).

2) J. A. Goodson, Biochem. Journ. **15**. 123 (1921).

3) K. Micko, Ztschr. f. Unters. Nahrungs- u. Genußmittel. **1**. 818 (1898) **2**. 411 (1899).

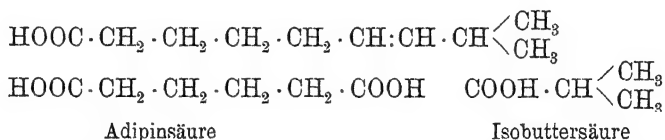
silber von Alkohol befreit und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Der öligen Ausscheidung wird das Capsaicin mit Äther entzogen. Zur weiteren Reinigung wird der Rückstand aus den ätherischen Auszügen mit verdünnter Lauge aufgenommen, die unlöslich bleibende Schmierer zu entfernen gestattet. Zuletzt kristallisiert man am besten aus Petroläther um, der 10% Äther enthält.

Capsaicin ist fast unlöslich in kaltem Wasser; auch in heißem wenig löslich; dagegen löst es sich leicht in Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol. Es ist ein Phenol, löst sich daher in Alkali. Mit Wasserdämpfen ist es wenig flüchtig.

Micko fand bereits die richtige Zusammensetzung ($C_{18}H_{28}NO_3$ gab er an). Ferner gab er an eine Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe und als charakteristischste Reaktion das Auftreten von Vanillingeruch beim Versetzen einer alkoholischen Lösung von Capsaicin mit überschüssigem Platinchlorid und langsamem Verdunstenlassen.

Die Konstitutionsermittlung des Capsaicins und die Synthese seiner Hydroverbindung gelang E. K. Nelson.¹ Kristalle. F. 65°. Inaktiv. Gegen Alkalien sehr beständig.²

Die Hydrolyse liefert 4-Oxy-3-methoxybenzylamin (Vanillylamin) und eine Decylensäure $C_{10}H_{18}O_2$. Letztere gab bei der Reduktion nicht normale Caprinsäure. Die Oxydation mit Permanganat bewirkt Aufspaltung am Orte der Doppelbindung unter Bildung von Adipinsäure und Isobuttersäure. Capsaicin ist also das Vanillylamid der 8-Methyl- Δ_6 -nonensäure.



Durch katalytische Reduktion mit kolloid. Palladium geht das Capsaicin in Dihydrocapsaicin über, das auch synthetisch aus 8-Methylnonylchlorid und Vanillylamin dargestellt werden konnte.

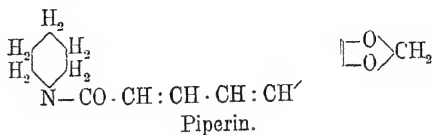
Auch dieses gesättigte Produkt hat noch den gleichen Pfeffergeschmack wie das Capsaicin. Das Capsaicin schmeckt ungemein scharf; es lassen sich noch $\frac{1}{800}$ mg durch den Geschmack nachweisen, d. h. $\frac{1}{1000}$ der Menge, die beim Zingeron, dem scharfschmeckenden Prinzip des Ingwers nötig ist. Ebenso scharf schmeckt auch das synthetisch erhaltene Vanillyl-n-nonylamid.

1) E. K. Nelson, Journ. Amer. Chem. Soc. **41**. 1115. 1472. 2121 (1919). — **42**. 597 (1920). — E. K. Nelson u. L. E. Dawson, ebd. **45**. 2179 (1923).

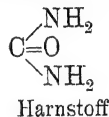
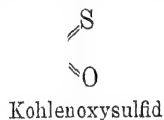
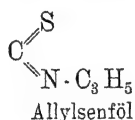
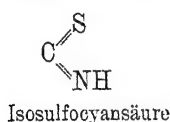
2) A. Lapworth u. F. A. Royle, (Journ. Chem. Soc. **115**. 1109) bezweifelten daher die Amidnatur und stellten eine Strukturformel auf, in welcher Capsaicin als ein substituiertes Dihydrooxazol erschienen wäre. — Siehe dagegen auch E. Ott u. K. Zimmermann, Annal. d. Chem. **425**. 314 (1921).

Auch das normale Vanillyl-decylamid, $C_{18}H_{29}NO_3$ und Vanillyloctylamid sind zum Vergleich synthetisch dargestellt worden.

Weiteres über Pfefferstoffe s. bei Piperin, dem Piperidinamid der Piperinsäure (Methylenedioxy- β -styrylacrylsäure):



Wir schließen hier die Beschreibung der Senföle und der Senfölglukoside an. Die Einreihung an dieser Stelle ist dadurch gegeben, daß auch diese Verbindungen scharfschmeckende Pflanzenstoffe, zum Teil Gewürzstoffe, darstellen. Sie können auch als Säureamide aufgefaßt werden, denn als Derivate der hypothetischen Isosulfocycansäure sind sie Imide des Kohlenoxysulfids und damit partielle Amide (Imide) einer geschwefelten Kohlensäure. Damit ist auch der Übergang zur letzten und wichtigsten Gruppe der natürlichen Säureamide vermittelt, zu den Abkömmlingen des Diamids der Kohlensäure, den Harnstoffderivaten.



Senföle und Senfölglukoside

Stickstoffhaltige gewürzartige Stoffe, die durch ihren Schwefelgehalt charakterisiert sind, treten bei Cruciferen und verwandten Pflanzenfamilien auf. Sie kommen natürlich meist in Form von Glukosiden vor, die sich aber schwer als solche isolieren lassen, da sie durch die gleichzeitig auftretenden spezifischen Enzyme (Myrosin) aufgespalten werden. Unter diesen Glukosiden ist besonders bemerkenswert das Sinalbin der weißen Senfsamen. Während die anderen Glukoside bei der Hydrolyse außer dem Senföle und der Zuckerkomponente noch saures Kaliumsulfat liefern, ist beim Sinalbin letzteres durch das Sinapin ersetzt. Das Sinapin seinerseits ist ein Ester des Cholins mit der Sinapinsäure, der in Salzform auch als solcher (im schwarzen Senf) angetroffen wird. Zuzufolge dieses basischen Anteils, sowie ihrer ausgesprochenen physiologischen Wirkung, kann man gewisse Analogien zu den heterocyklischen Pflanzenbasen aufstellen. Man hat das Sinapin und Sinalbin meist als Alkaloide bezeichnet.

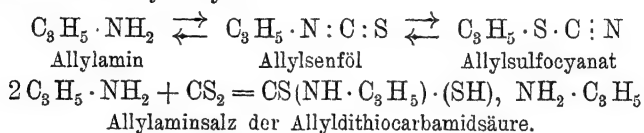
Die Senföle, die bisher nachgewiesen und charakterisiert werden konnten, sind entweder rein aliphatischer oder fettaromatischer Natur. Unter den aliphatischen sind neuerdings auch Sulfonsenföle gefunden

worden, die den Schwefel außer in der Senfölggruppe auch in der früher niemals in der Natur angetroffenen Sulfongruppe $R-SO_2-R_1$ gebunden enthalten. Die aromatischen Senföle zeigen unverkennbare Beziehungen zu den aromatischen Aminosäuren der Proteine. Die Senföle, die man aus den entsprechenden Aminen gewinnen kann, lassen sich auch zu Aminen wieder abbauen. Die nachfolgende Übersicht zeigt, welche der hauptsächlich in Frage kommenden Amine und Senföle natürlich vorkommen (bzw. bisher nachgewiesen wurden):

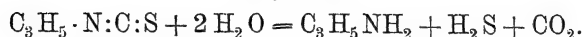
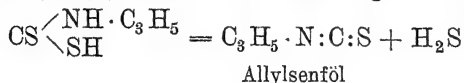
1. Ungesättigte aliphatische Senföle: Allylsenfölg (gewöhnliches Senfölg), Crotonylsenfölg; die entsprechenden Amine kommen nicht natürlich vor.
2. Isobutylsenfölg; ein sekundäres, optisch aktives Isobutylamin ebenfalls natürlich.
3. Benzylsenfölg, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot N:C:S$; Benzylamin bisher natürlich nicht angetroffen. Das gleiche gilt für p-Oxybenzylsenfölg, das Senfölg des Sinalbins.
4. β -Phenyläthylsenfölg kommt als solches und vielfach auch als analoges Amin (s. Phenyläthylamin) natürlich vor. Dagegen ist die p-Hydroxyverbindung nur als Amin (s. Tyramin) bisher natürlich nachzuweisen.

Allylsenfölg, Senfölg p. e., $C_4H_5NS[CH_2:CH \cdot CH_2 \cdot N:C:S]$, ist das verbreitetste Senfölg; als Glykosid Sinigrin im schwarzen Senf (*Sinapis nigra*, ca. 1 %), im Meerrettich (*Cochlearia armoracea*), in vielen Brassicaarten; neben Sulfiden im Knoblauch und der Zwiebel. In Wasser wenig lösliche Flüssigkeit von stechendem Geruch. Kp. 151°.

Die Konstitution der Senföle folgt aus der Bildung: a) aus Aminen und Schwefelkohlenstoff (über Alkyldithiocarbaminsäuren); b) aus den isomeren Sulfocyanaten durch Destillation. Ferner aus der Rückbildung zu Aminen bei der Hydrolyse.



Die Allyl-(Alkyl)-dithiocarbaminsäure gibt beim Kochen ihres Quecksilbersalzes:



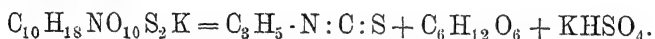
Allylsenfölg ist der wirksame Bestandteil des Senfmehls, das als Hautreizmittel vielfach angewendet wird (Senfblätter, Senfpflaster, Senfsprit, 2%-ig). Es dringt leicht durch die Epidermis und erzeugt Schmerz und Rötung. Es wird durch die Lungen und den Harn wieder ausgeschieden. Bei längerer Einwirkung auf die Haut entstehen nur langsam

heilende Blasen. Die durch die Lähmung der Vasomotoren bedingte Hyperämie kann lange (bis 24 Stunden) anhalten und mitunter heilend wirken, wenn die Umstimmung des Blutkreislaufs im günstigen Sinne erfolgt. Durch den reflektorischen Reiz kann die Gehirntätigkeit bei Bewußtlosen angeregt werden. Innerlich wird die Magenresorption gefördert (Brandl 1893) und reflektorisch die Pankreassekretion angeregt (R. Gottlieb 1894).

Allylsenföhl hat ein bedeutendes bakterientötendes Vermögen. Es sind neuerdings Vorschläge gemacht worden, es selbst als Konservierungsmittel zu verwenden. Für frische Moste sollen sehr geringe Mengen genügen, die Gärung aufzuhalten, nicht aber für bereits in Gärung befindliche. Für in 2,5%-iger Essigsäure eingelegte Tomaten genügen 0,003% Senföhl. Milzbrandbazillen werden schon durch 0,0003% gehemmt (R. Koch).

Das Allylsenföhl wird erst durch die Einwirkung des Fermentes Myrosin aus dem Glukosid Sinigrin in Freiheit gesetzt. Daher hat das trockene Senfmehl keinen Geruch und auch keine Wirkung. Ebenso wenig kann die gewünschte Reizwirkung auftreten, wenn die Senfblätter zuvor in kochendes Wasser gebracht wurden, da in diesem Falle das Myrosin zerstört wird.

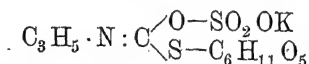
Sinigrin, früher myronsaures Kalium genannt, kristallisiert in rhombischen Prismen. Linksdrehend. Die kristallwasserhaltige Form, $C_{10}H_{16}NO_9S_2K + H_2O$, schmilzt bei 128° , die wasserfreie bei 179° . Es wurde früher übersehen, daß es sich um Kristallwasser handelt, und es schien daher, daß die Spaltung des Glukosids in Allylsenföhl, Glukose und Kaliumbisulfat ohne Aufnahme von Wasser erfolge, daher keine normale Hydrolyse darstelle:



Die richtige Hydrolysgleichung lautet:



Die von J. Gadamer¹ angegebene Strukturformel des Sinigrins:



ist durch W. Schneider² insofern gestützt worden, als es diesem gelang, durch Spaltung von Sinigrin mit Kaliummethylat zur Thioglukose zu gelangen. Dadurch ist bewiesen, daß der Rest des Traubenzuckers tatsächlich am Schwefelatom des Senföls gebunden ist. Die Thioglukose

1) J. Gadamer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 2332 (1897). — Arch. d. Pharm. **235**. 44 (1897).

2) W. Schneider u. D. Clibben, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 2218 (1914). — W. Schneider u. F. Wrede, ebd. **47**. 2225 (1914). — F. Wrede, Zeitschr. f. physiol. Chem. **119**. 46 (1922). — F. Wrede, O. Brauß u. E. Banik, ebd. **126**. 210 (1923).

des Sinigrins ist die α -Verbindung, während die synthetisch erhaltene sich als β -Verbindung erwies. Das Sinigrin ist also als ein α -Thioglukosid zu betrachten.

Zum Nachweis des Sinigrins in den Zellen bediente sich Guignard¹ der Rotfärbung des in Freiheit gesetzten Senföls mit Alkana. Die Samen werden vorher entfettet und das Glukosid mit Myrosin gespalten. Zur quantitativen Bestimmung² des Senföls sind zahlreiche Methoden ausgearbeitet worden, die teils auf der Oxydation des Schwefels zu Schwefelsäure, teils auf der Überführung in Silbersulfid beruhen. Diese Methoden sind deshalb von praktischer Bedeutung, weil mehrere Cruciferensamen, die Senfölglykoside enthalten, nach der Entölung als Viehfutter dienen. Preßkuchen von Senfsaat dürfen nicht als Futtermittel verwendet werden, da das beim Einmaischen oder bei der Verdauung in Freiheit gesetzte Senföl die Nutztiere schwer schädigen könnte. Neuerdings wird aber darauf hingewiesen³, daß nach dem Extraktionsverfahren behandelte Senfsaat unbedenklich verwendet werden kann und wegen des hohen Proteingehalts auch verwendet werden sollte. Beim Extraktionsverfahren werden auch die letzten Spuren des Senföls durch die nachträgliche Behandlung des Gutes mit Wasserdampf (zwecks Entfernung der Lösungsmittelreste) verflüchtigt.

Anders liegen die Verhältnisse für die Rückstände der Rübölgewinnung (Rapsöl, Kohlsaatoöl, Colzaöl), die Rapskuchen. Sie bilden auch nach dem Preßverfahren ein wichtiges Kraftfuttermittel, das in nicht zu großen Quantitäten direkt verfüttert werden kann, wenn es nicht durch Senfarten verfälscht ist. Die geringeren Mengen Senföl des Rapses wirken anregend, wie der Senfgenuß des Menschen. Im Raps handelt es sich übrigens um das milder wirkende Crotonylsenföl.⁴

Crotonylsenföl, C_5H_7NS , $[CH_3 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot N:C:S]$, das nächst höhere Homologe des Allylsenföls, im Samen des Raps (*Brassica napus*), tritt in Form des noch nicht in reiner Form bekannten Glukosids Glukonapin auf. Ausbeute 0,2% Öl. Kp. 179°.

Ähnliche Verbindungen sind im Erucaöl nachgewiesen. In verschiedenen Cruciferensamen tritt wahrscheinlich auch das nächst höhere Homologe, das Angelylsenföl, auf.

Isobutylsenföl, C_5H_9NS , $[(C_2H_5) \cdot (CH_3) \cdot CH:N:C:S]$, bildet 94% des ätherischen Öls des Löffelkrauts (*Cochlearia officinalis*); nachgewiesen bei

1) L. Guignard, Compt. rend. de l'acad. **111**. 249 (1890).

2) A. Schlicht, Landw. Versuchsst. **41**. 176 (1892). — B. Sjollema, ebd. **54**. 311 (1900). — G. Jörgensen, ebd. **52**. 269 (1899). — M. Kuntze, Arch. d. Pharm. **246**. 58 (1908). — C. Mann, ebd. **240**. 161 (1902). — C. Hartwig u. A. Vuillemin, Apoth.-Ztg. **20**. 162 (1905).

3) J. Merz, Chem. Ztg. **48**. 225 (1924). — B. Hassel, ebd. **49**. 293 (1925).

4) B. Sjollema, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **20**. 237 (1901). — Ter Meulen, ebd. **29**. 444 (1905).

Cochlearia danica, *C. amara*, *C. pratensis*. Farblose Flüssigkeit. Kp. 159°. Rechtsdrehend.

Sulfonsenfüle

Cheirolin¹, $C_5H_9NO_2S_2$, $[CH_3 \cdot SO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N:C:S]$, Methylpropylsulfonsenföl oder γ -Thiocarbiminopropylmethylsulfon. Farb- und geruchlose Prismen. F. 47—48°. In den Samen des Goldlacks (*Cheiranthus cheiri*) in Form des Glukosids Glukocheirolin, $C_{11}H_{20}O_{11}NS_3K + H_2O$, das durch Myrosin zu Cheirolin, Glukose und Kaliumbisulfat gespalten wird. Die Konstitution ist analog der des Sinigrins. Glukocheirolin enthält also die 3 Schwefelatome in 3 verschiedenen Bindungsformen. Es bildet wenig hygroskopische Nadeln. F. 158—160°. In Wasser sehr leicht löslich; linksdrehend. Geschmacklos. Schneider erhielt aus *Cheiranthussamen* 1,6—1,7% Cheirolin, aus *Erysimum arkan-sanum* 1,3%. Cheirolin zeigt antipyretische, chininähnliche Wirkungen.

Erysolin², $C_6H_{11}O_2NS_2$, $[CH_3 \cdot SO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N:C:S]$, kommt offenbar ebenfalls in Form eines Glukosids in den Samen von *Erysimum perowskianum* und zwar zu 0,05% vor. Es läßt sich aus dem Samenmehl erst nach dem Befeuchten mit Wasser mittels Äther ausziehen. Prismen. F. 59—60°. Reizt die Schleimhäute stark.

Benzylsenföl, C_8H_7NS , $[C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot N:C:S]$, ist wiederholt aufgefunden worden, so im Öl der Kapuzinerkresse, von *Lepidium sativum*, im Samen von *Raphanus sativus*, in den Wurzeln von *Isatis tinctoria*. Öl. Kp. 243°. Unlöslich in Wasser. Es tritt wahrscheinlich wie die anderen Senfüle in Glukosidform auf. Das entsprechende, noch nicht isolierte Glukosid wurde Glukotropäolin genannt nach *Tropäolum majus*, der Kapuzinerkresse. Es dürfte der Formel $C_{14}H_{18}O_9NS_2K$ entsprechen, da als Hydrolysenprodukte außer Benzylsenföl, Glukose und Kaliumbisulfat (Gadamer 1899) konstatiert wurden.³

β -Phenyläthylsenföl, C_9H_9NS , $[C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N:C:S]$; Öl. Kp. 256. Als Glukosid Glukonasturtiin, $C_{15}H_{20}O_9NS_2K$, analog zusammengesetzt wie das vorige, in der Brunnenkresse (*Nasturtium officinale*), in der Winterkresse (*Barbarea praecox*), *Reseda odorata*.

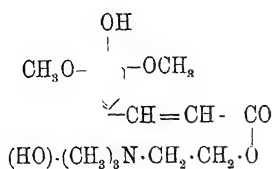
p-Oxybenzylsenföl, C_8H_7NOS , $[HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot N:C:S]$, ist das Spaltungsprodukt des Sinalbins. Es ist in Wasser unlöslich, mit Wasserdämpfen kaum flüchtig. Es wurde noch nicht rein isoliert.

¹) W. Schneider, *Annal. d. Chem.* **375**. 207 (1910). — W. Schneider und W. Lohmann, *Ber. d. d. chem. Ges.* **45**. 2954 (1912). — W. Schneider, *ebd.* **41**. 4466 (1908). — **42**. 3416 (1909). — Ältere Arbeiten (*Cheiranthin*, *Cheirinin*): Reeb, *Arch. exp. Pathol. u. Pharm.* **41**. 302 (1898). — **43**. 130 (1899). — Th. Wagner, *Chem.-Ztg.* **32**. 76 (1908).

²) W. Schneider u. Kaufmann, *Annal. d. Chem.* **392**. 1 (1912).

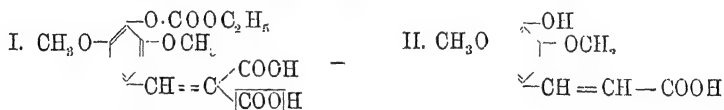
³) Über die Giftwirkung s. M. W. Beijerinck, *Zentralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitk.* **II**. 6. 72 (1900).

Sinapin. Sinalbin



Sinapin, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, findet sich in den Samen des schwarzen Senfs (*Sinapis nigra*) Henry und Garot 1825), bei *Turritis glabra* und vielleicht noch in andern Pflanzen, worauf der Befund von Cholin und Sinapinsäure in Weizenkeimen hindeutet.¹ Es wird aus dem alkoholischen Extrakt entfetteter Senfsamen durch Fällen mit Kaliumsulfocyanat gewonnen. Die freie Verbindung ist nicht beständig, sondern spaltet sich sofort in Cholin und Sinapinsäure. Das schwer lösliche Jodid, F. 185° — 186° , wurde von E. Späth² synthetisch erhalten, ausgehend vom Acetylderivat des Sinapinsäurechlorids, welches mit Dimethylhydroxyäthylamin kondensiert wurde. Durch Abspaltung des Acetylrests und Behandeln mit Jodmethyl entstand das quaternäre Sinapinjodid. Das Sinapinbisulfat bildet aus Alkohol kristallisierte Blättchen, F. 127° (mit $3\text{H}_2\text{O}$), wasserfrei F. 188° . Das Rhodanat kristallisiert in schwerlöslichen Nadeln mit $1\text{H}_2\text{O}$; F. 178° .

Die Sinapinsäure, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$, Prismen, F. 191 — 192° , ist von Gadamer³ in ihrer Konstitution erkannt worden: Ihr Methylierungsprodukt konnte mit alkalischer Permanganatlösung zu Trimethylgallussäure oxydiert werden, während das Acetylderivat in gleicher Weise über Acetylsyringasäure in Syringasäure übergeführt wurde, wodurch die Stellung der freien Hydroxylgruppe in 4 festgelegt wurde, denn Syringasäure ist 4-Oxy-3,5-Dimethoxybenzoesäure (W. Körner 1888). Die Konstitution der Sinapinsäure ist durch die Synthese (E. Späth l. c.) bestätigt worden. Die Zwischenstufen dieser Synthese sind: Trimethylgallussäure, Syringasäure, Carbo-äthoxysyringasäure, deren Säurechlorid und Aldehyd, Carbo-äthoxy-dimethoxybenzylidenmalonsäure I. (Malonsäure-Kondensation), Carboäthoxy-sinapinsäure, Sinapinsäure II.



In geringer Ausbeute ist die Sinapinsäure schon von C. Gräbe und E. Martz⁴ über Pyrogalloldimethyläther und Syringaaldehyd erhalten worden.

Sinalbin, $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_{15}\text{N}_2\text{S}_2 + 5\text{H}_2\text{O}$, in den Samen des weißen Senfs, *Sinapis alba*, wurde von Will und Laubenheimer 1879 näher unter-

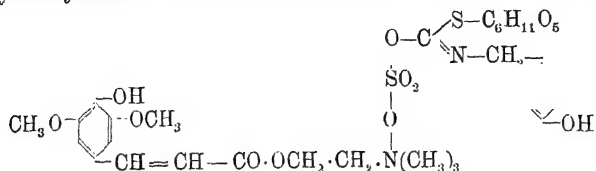
1) Power u. Salway, Pharm. Journ. (4) **37**, 117 (1913).

2) E. Späth u. G. Gibian, Monatsh. f. Chem. **41**, 271 (1920).

3) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **235**, 44, 81, 570 (1897). — Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 2322 (1897).

4) C. Gräbe und E. Martz, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 1031 (1903).

sucht. Kurze, schwach gelb gefärbte Nadeln. F. 83—84°, wasserfrei 140°. Löst sich schwer in Wasser und Alkohol, nicht in Äther. Sehr bitter; linksdrehend. Die Hydrolyse durch Myrosin gibt Sinapinbisulfat, Glukose und p-Oxybenzylsenfö. Die Konstitutionsformel nach J. Gadamer ist:



Sinapin und Sinalbin sind nur im Embryo, nicht in der Samenschale lokalisiert. Zum mikrochemischen Nachweis eignet sich die Gelbfärbung mit Alkalien (H. Molisch).¹

4. Harnstoffderivate

Obwohl der Harnstoff selbst, sowie mehrere der hier besprochenen vom Harnstoff ableitbaren Verbindungen, als Säureamide betrachtet werden können, wollen wir doch die nun folgenden Verbindungen zu einer neuen Gruppe zusammenfassen. Hierher gehören auch eine Reihe biologisch wichtiger oder interessanter Verbindungen, die nicht mehr als Säureamide aufzufassen sind, wie etwa Histidin und Pilocarpin, die aber als Imidazole noch den Charakter von Harnstoffabkömmlingen besitzen.

Wir teilen die Harnstoffderivate hier ein in 1. nichtcyklische, 2. cyclische. Zu den nichtcyklischen zählen wir den Harnstoff selbst, das Guanidin und seine Methylderivate, die methylierten Guanidinessigsäuren (Kreatin und Kreatinin) und endlich eine seit kurzem erst bekannte Base, das Galegin.

Eine scharfe Grenze gegenüber den cyclischen Basen der Harnstoffgruppe läßt sich, wie es bei solchen künstlichen Einteilungen meist der Fall ist, nicht ziehen. Das Galegin wurde zuerst für das Harnstoffderivat einer heterocyklischen Base (Methylpyrrolidin) gehalten; solche Verbindungen sind bisher natürlich nicht festgestellt worden. Das Kreatinin wird hier trotz seiner cyclischen Konstitution im Anschluß an das Kreatin besprochen. Harnstoff- und Guanidinderivate erscheinen physiologisch als Abbauprodukte von Proteinen und Nucleoproteiden. Schon aus diesem Grunde, das heißt des natürlichen Zusammenhangs wegen, ist eine scharfe Trennung nicht möglich. Eine Reihe cyclischer Harnstoffderivate sind Produkte der hydrolytischen Spaltung von protoplasmabauenden Stoffen (Nucleinsäuren, Proteine). Durch partiellen Abbau bzw. durch Methylierung leiten sich von ihnen wirksame Basen ab, von denen die methylierten Xanthine des Pflanzenreichs (Caffeingruppe) allgemein als Alkaloide bezeichnet zu werden pflegen. Die nicht cyclischen Harnstoffbasen (Guanidin-

1) Siehe auch C. Hartwich und A. Vuillemin, Apoth.-Ztg. 20. 22 (1905). — L. Guignard, Compt. rend. de l'acad. 111. 249 (1890).

gruppe) sind dagegen Produkte eines tiefergehenden Abbaus, vornehmlich des Argininrests der Proteine. Ob ihre Genetik in der synthetisierenden höheren Pflanze eine andere ist, konnte bisher nicht ermittelt werden.

Die cyklischen Harnstoffbasen leiten als heterocyklische Verbindungen zur großen Gruppe der heterocyklischen Alkaloide über. Sie stehen zwischen den bereits genannten Diketo-Piperazinen, die sehr leicht aufspaltbar sind und daher den Säureamiden angegliedert wurden und den nicht aufspaltbaren Verbindungen mit echten Heteroringen. Der Grad der Aufspaltbarkeit ist bei den cyklischen Verbindungen, die wir hier in der Gruppe der Harnstoffderivate vereinigen, ein sehr ungleicher; immerhin ist die Abgrenzung gegenüber den näher bekannten echten heterocyklischen Alkaloiden ohne Willkür möglich.

Die einfacheren, nichtcyklischen Harnstoffderivate lassen sich ohne Zwang der zuletztgenannten Gruppe von säureamidartigen Verbindungen, den Senfölen, angliedern, wie dies schon S. 162 angedeutet ist. Den geschwefelten alkylierten Monoimiden der Kohlensäure (Senföle) stehen noch näher als die Derivate des Diamids der Kohlensäure (Harnstoff), jene des Monoamids, der Carbaminsäure, $\text{CO} \cdot (\text{OH}) \cdot \text{NH}_2$. Die Carbaminsäure selbst ist nicht beständig. Sie wurde aber gelegentlich in Form von Salzen nachgewiesen und gilt als eine Vorstufe der Harnstoffbildung im tierischen Organismus. Sie wurde im normalen, sauer reagierenden Menschenharn angegeben, im Harn von Hunden und von Pferden, die Kalkmilch erhalten hatten, im Harn entleberter Gänse und von Tieren mit Eckscher Fistel, ferner auch im Blut.¹ Beständig sind die Ester der Carbaminsäure, die ihrer Verwandtschaft zum Harnstoff (Urea) wegen, als Urethane bezeichnet wurden. Das Urethan par excellence, Carbaminsäureäthylester, $\text{CO} \cdot (\text{OC}_2\text{H}_5) \cdot \text{NH}_2$, bildet große Tafeln, F. 50°; Kp. 184°. Leicht löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Es kommt nicht natürlich vor, kann aber bei der Verarbeitung größerer Harnmengen durch die gegenseitige Einwirkung von Alkohol und Harnstoff in die alkoholischen Auszüge gelangen.² Künstlich wird es dargestellt, da es ein harmloses Schlafmittel bildet. Es wurde 1885 von O. Schmiedeberg eingeführt. Die Carbaminsäure ist wie das Ammoniak ein Krampfgift. Im Urethan ist einerseits die hypnotische Wirkung der Kohlenwasserstoffe und Alkohole, andererseits die Blutdruck und Respiration anregende Wirkung der Aminogruppe zu vereinigen gesucht worden. Es ist aber für Erwachsene zu schwach und ungleichmäßig wirksam. Dagegen hat es sich in der Kinderpraxis und im Tierexperiment bewährt. Die Herztätigkeit wird auch bei stark narkotischen Gaben kaum beein-

1) M. Hahn u. M. Nencki, Arch. exp. Pathol. u. Pharm. **32**, 185 (1893). — J. Abel u. A. Muirhead, ebd. **31**, 15 (1893). — **32**, 467 (1893). — J. Macleod u. Haskin, Journ. Biol. Chem. **1**, 319 (1905).

2) M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, 395 (1890).

flußt und erst bei hohen Gaben (mehrere Gramm) tritt Übelkeit oder Erbrechen auf. Urethan wird gelegentlich in Kombination mit Alkaloiden verwendet, so mit Scopolamin, Yohimbin (Vasotonin), auch mit Magnesiumsalzen.

Auch höhere Urethane (Hedonal, Dreser 1899) sind empfohlen worden. Ein Urethanrest ist auch im Physostigmin (Eserin) der Calabarbohne enthalten. Eserin erscheint als ein Urethan des Alkohols (Phenols)

Eserolin mit einer N-Methylcarbaminsäure: $\text{CO} \begin{array}{l} \diagup \text{Eserolin} \\ \diagdown \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$.

Harnstoff, Carbamid, $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$, das Endprodukt des Eiweißabbaus im tierischen Organismus, kommt auch im Pflanzenreich vor. Er $\text{CO} \begin{array}{l} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$ galt lange für ein ausschließliches Produkt des tierischen Stoffwechsels. Als aber Harnstoffderivate als „Bausteine“ von Proteinen und Nucleinsäuren gefunden wurden, konnte seine Bedeutung auch für den pflanzlichen Stoffwechsel nicht fraglich sein. Indessen gelang bisher der Nachweis in höheren Pflanzen nur mikrochemisch oder durch Reagentien. In Pilzen kann sich Harnstoff aber sogar stark anhäufen.

Im Jahre 1773 gewann Rouelle aus dem Harn durch Eindampfen einen Sirup, der mit Alkohol ausgezogen, wieder eingedampft, eine braune Masse lieferte, aus welcher mittels Alkohol die kristallisierende „matière savoneuse“ erhalten wurde, während ein schwer löslicher Anteil (Hippursäure, Scheele 1785) zurückblieb. Fourcroy und Vauquelin untersuchten die kristallisierende Substanz näher und nannten sie urée, was mit Harnstoff übersetzt wurde. Im Harn werden normalerweise täglich ca. 30 g Harnstoff von Erwachsenen ausgeschieden. Pflanzenfresser scheiden weniger aus. Harnstoff kommt in geringer Menge auch im Schweiß, im Blut, in verschiedenen Organen vor; seine Menge kann unter pathologischen Verhältnissen oder bei gehinderter Exkretion anwachsen.

Der Harnstoff war die erste natürliche organische Verbindung, die künstlich dargestellt wurde (Fr. Wöhler 1828). Bei der Oxydation von Eiweißstoffen wurde zuerst von Lossen (1880) ein einfaches Harnstoffderivat, das Guanidin, erhalten.

Die von Drechsel beobachtete Bildung von Harnstoff bei der Hydrolyse von Eiweiß mit Alkalien beruht, wie E. Schulze zeigen konnte, auf dem Vorhandensein von Arginin, welches sowohl mit Alkalien als auch enzymatisch in Harnstoff und Ornithin zerlegt werden kann. Das Arginin ist auch die Ursache der Harnstoff- und Guanidinbildung bei der Oxydation von Eiweißstoffen. Harnstoff entsteht auch bei der Oxydation des Xanthins und Guanins, der Kohlenhydrate bei Gegenwart von Ammoniak (Fosse 1912).

Im Jahre 1903 fanden Bamberger und Landsiedel¹ Harnstoff in höheren Pilzen, *Lycoperdon bovista* und *L. gemmatum*, in beträcht-

¹) Bamberger u. Landsiedel, Monatsh. f. Chem. 24. 218 (1903). — 26. 1109 (1905).

lichen Mengen (bis 3,5 % der Trockensubstanz); Goris und Mascré (1908) in *Tricholoma Georgii*, *Psalliota campestris* (bis 4,3 %).¹ Fosse² fand Harnstoff in den Mycelien der Schimmelpilze *Aspergillus niger* und *Penicillium glaucum*. In höheren Pflanzen dürfte er zuerst von Weyland³ mikrochemisch nachgewiesen worden sein, und zwar in Orchideen, in welchen er aus dem Mycorrhicapilz in die Wirtspflanze gelangt. Nach Fosse findet er sich im Saft der Blätter von *Cichorium endivia*, *Cucurbita maxima*, *Cucumis melo*, *Brassica oleracea*, *Daucus carota*, *Solanum tuberosum* u. a.; ferner in keimendem Weizen, Gerste, Mais, Klee, Erbsen, Bohnen; im ruhenden Samen von Erbsen, Weizen und Mais.

Harnstoff wird durch das bei Bakterien, Pilzen, Leguminosensamen vorkommende Enzym, die Urease, in Kohlensäure und Ammoniak gespalten. Sie ist offenbar die Ursache, die den Nachweis bzw. die Isolierung von Harnstoff aus Pflanzen erschwert. A. Goris und P. Costy⁴ fanden fast in allen höheren Pilzen Urease. Harnstoff wurde dort in wechselnden Mengen nachgewiesen, wo sie nur in geringer Menge vorhanden ist oder ganz fehlt. Die Harnstoffbildung in Pilzen hängt von der Ernährung ab. Taucht man die Fruchtkörper von Bovisten mit den Stielen in Glukoselösungen, so werden die autolytischen Prozesse gehemmt und der Harnstoff verschwindet. Ähnlich wie der Mangel an Kohlenhydraten wirkt der Überfluß an Stickstoffnahrung. Bei reichlicher Stickstoffnahrung kann z. B. *Lycoperdon piriforme* bis 4,3 % Harnstoff anhäufen. Reife Champignons können bei künstlicher Zucht bis 13 % Harnstoff in der Trockensubstanz enthalten. Nach N. N. Iwanow⁵ ist die Rolle des Harnstoffs in Pilzen jener des Asparagins und Glutamins in höheren Pflanzen zu vergleichen. Als Muttersubstanz des Pilzharnstoffs erkannte er das Arginin.

Nach dem Verfahren von R. Fosse konnte E. Winterstein⁶ Harnstoff (neben Ornithin) in 2—5 kg Magerkäse nachweisen. Fosse fand 0,64 g Harnstoff in 1 kg Erbsenpflanzen. Beim Keimen häuft sich der Harnstoff im Embryo an. Die Kotyledonen enthält höchstens Spuren.

Harnstoff bildet lange rhombische Prismen oder Nadeln, die sich in Wasser und Alkohol leicht lösen. F. 132°. Schmeckt kühlend. Bei der Spaltung durch Säuren entsteht CO₂ und 2NH₃, mit salpetriger Säure glatt CO₂, H₂O und N₂. Schwache einsäurige Base.

1) A. Goris u. Mascré, *Compt. rend. de l'acad.* **147**. 1488 (1908). — **153**. 1082 (1911).

2) Fosse, *Compt. rend. de l'acad.* **155**. 851 (1912). — **156**. 263. 567 (1913). — **157**. 941 (1913). — *Annal. Inst. Pasteur* **30**. 525 (1916).

3) Weyland, *Jahrb. wiss. Bot.* **51**. 1 (1912).

4) A. Goris u. P. Costy, *Compt. rend. de l'acad.* **175**. 539 (1922).

5) N. N. Iwanow, *Bioch. Ztschr.* **136**. 1, 9. — **143**. 62 (1923). — **154**. 376, 391 (1924). — **157**. 229 (1925). — **162**. 425 (1925).

6) E. Winterstein, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **105**. 25 (1919).

Aus dem Harn gewinnt man Harnstoff über das Nitrat, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{HNO}_3$, das in salpetersäurehaltigem Wasser schwer löslich ist. (Mikrosk. Nachweis.) Zum Nachweis eignet sich ferner das Oxalat, die Biuretreaktion (Rotfärbung mit alkalischer Kupfersulfatlösung des geschmolzenen, dann mit Wasser aufgenommenen Harnstoffs). Nach R. Fosse (l. c.) mittels Xanthidrol; das gebildete Harnstoffdixanthyl, F. 260°, ist in Wasser kaum löslich.¹ Über Harnstoffbestimmung s. die Handbücher der Harnuntersuchung und der physiol. Chemie.

Außer durch Umlagerung von Ammoniumcyanat (Wöhler 1828), kann Harnstoff auch im technischen Maßstabe durch Anlagerung von Wasser an Cyanamid bei der Behandlung mit Mineralsäuren gewonnen werden. Vorteilhafter erhitzt man Kohlensäure und Ammoniak auf 135 bis 150° unter Druck, wobei zunächst carbaminsaures Ammoniak entsteht, das unter Abspaltung eines Mol. Wasser in Harnstoff übergeht.² So wird Harnstoff neuerdings im technischen Maßstabe für Düngerzwecke hergestellt.

Harnstoff ist eine gute Stickstoffnahrung für die Hefe.³ Nach M. Sandberg⁴ wird die alkoholische Gärung in Gegenwart von Harnstoff (2%) im Sinne der 3. Vergärungsform nach C. Neuberg (Bildung von Essigsäure, Glycerin) verschoben. Über die Stickstoffretention bei Verfütterung von Harnstoff an höhere Tiere ist schon S. 99 einiges gesagt. Nach F. Honcamp⁵ kann in Bestätigung der Versuche von Morgen, Hansen, Völtz das Eiweißfutter bei milchgebenden Wiederkäuern zum Teil (30—40%) durch Harnstoff ersetzt werden. Bei wachsenden Tieren (Böcklein) konnte Lawrow⁶ keine dauernde Ausnützung des Harnstoffstickstoffs erzielen. Nach einiger Zeit hört das Wachstum auf, an Stelle

1) s. a. O. Winterstein, Diss. Zürich 1918.

2) Amer. Pat. 1173 550 (B. A. S. F 1916) — s. a. L. Bourgeois, Bull. Soc. chim. (3) 17. 474 (1897). — Fr. Fichter u. B. Becker, Ber. d. d. chem. Ges. 44. 3473 (1911). — Lewis u. Burrows, Journ. Amer. Chem. Soc. 34. 1517 (1912). — N. W. Krase u. V. L. Gaddy, Journ. Ind. Eng. Chem. 14. 611 (1922). — L. Mangé, Rev. prod. chim. 26. 613 (1923).

3) Th. Bokorny, Biochem. Zeitschr. 81. 219. — 82. 359 (1917). — Über Harnverwertung zur Erzeugung von Futterhefe s. Lassar-Cohn, Chem.-Zeitg. 40. 192 (1916).

4) M. Sandberg, Biochem. Zeitschr. 128. 76 (1922).

5) F. Honcamp, Zeitschr. f. angew. Chem. 36. 45 (1923). — F. Honcamp, St. Kondela u. E. Müller, Biochem. Zeitschr. 143. 111 (1923).

6) B. Lawrow u. Mitarb., ebd. 153. 71 (1924). — In ihrer zusammenfassenden Besprechung finden Scharrer und Stobel (s. S. 99) die Frage der Ammoniak- und Amidverwertung insbesondere in Bezug auf den Harnstoff noch ungeklärt. — Von früheren Arbeiten s. E. Grafe u. K. Turban, Zeitschr. f. physiol. Chem. 83. 25 (1913). — 86. 347 (1913). — E. Abderhalden u. Lampé, ebd. 84. 218 (1913). — V. Henriquez u. A. C. Andersen, ebd. 92. 21 (1914). — E. Abderhalden, ebd. 96. 29 (1915). — E. Salkowski, ebd. 109. 49, 276 (1920). — P. Albertoni, Ergebnisse d. Physiol. 19. 594 (1921).

der Stickstoffretention erscheint infolge Abnahme des Appetits sogar negative Stickstoffbilanz.

Physiologische Wirkung. Der Harnstoff gehört zu den physiologisch indifferentesten Verbindungen. Noch Gaben von 5—6 g pro kg Tier sind ganz wirkungslos. Erst bei so hohen Gaben wie 70—80 g intravenös auf 1 l Blut hat man Krämpfe, Lähmung und Tod beobachtet. Er wird in der Heilkunde als Diuretikum und zwar in großen Dosen, mindestens 20—40 g, eher 4—5 mal 20 g täglich, verwendet. Er eignet sich besonders bei Hydropsien, vornehmlich bei Nierenkrankheiten, Ascites.¹ Man verabreicht nach den Mahlzeiten Lösungen in gleichen oder doppelten Mengen Wasser oder Kaffee. In ganz konzentrierten Lösungen oder in fester Form wurde er auch zur Wundbehandlung im Kriege verwendet.² Über die baktericide und lyotrope Wirkung des Harnstoffs s. B. Kisch.³ In konzentrierten Harnstofflösungen werden nach H. Dold⁴ wohl die Bakterien, nicht aber Sporen abgetötet, worauf eine Methode zur Abtrennung der Sporen aufgebaut wurde. Auch die Tuberkelbazillen sind resistent.

Demgegenüber scheinen grüne Gewächse gegen Harnstofflösungen ungleich empfindlicher zu sein. So sah O. Loew Spirogyren in 0,01 %igen Lösungen sterben. Knop stellte Schädigungen in Wasserkulturen von Mais, Sawa solche bei jungen Pflanzen von *Allium Cepa* (0,05 %) fest, während Ville und Cameron Harnstoff unwirksam fanden.⁵

Harnstoff wird mehrfach als Zusatz zu Präparaten verwendet, um deren Eigenschaften zu ändern. Er diente zur Stabilisierung der Wasserstoffsuperoxydlösungen; im Gemisch mit salzsaurem Chinin, um dessen Wasserlöslichkeit zu erhöhen, mit Chlorcalcium (Afenil) zur Gewinnung nicht hygroskopischer, zur intravenösen Injektion geeigneter Präparate.

Substituierte Harnstoffe, in welchen nur eine der Aminogruppen gesättigte Alkyle trägt, sind wie der Harnstoff selbst indifferent.⁶ Sind beide Aminogruppen substituiert, so tritt die Krampfwirkung des Ammoniaks auf. Wird der Sauerstoff durch die Imidogruppe ersetzt, so gelangt man zu den pharmakodynamisch ausgesprochen wirksamen Guanidinverbindungen.

1) Strauß, Berl. klin. Wchschr., 1921. 375. — Johannessohn, Mediz. Klinik 1921. 725. — Klemperer, Berl. klin. Wchschr. 1896. — Mercks, Jahresber. 1896. 164.

2) T. S. Kirk u. W. St. Symmers, Lancet 1915. 1237.

3) B. Kisch, Zentrabl. f. Bakt. u. Parasitk. I. 82. Heft 1 (1919).

4) H. Dold, ebd. I. 91. 268 (1925).

5) Zit. nach Fr. Czapek, Biochem. d. Pflanzen I. 204 (1913).

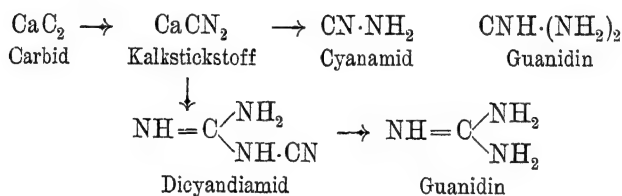
6) Kompliziertere Harnstoffderivate sind einige neuere synthetische Arzneimittel, so das Adalin und Bromural. Adalin ist Bromdiäthylacetylarnstoff; Bromural Bromisovalerianylarnstoff. Es sind Schlafmittel. Die bevorzugtesten modernen Schlafmittel leiten sich aber von einem cyklischen Harnstoffderivat (s. d.) ab, der Barbitursäure (Malonylarnstoff). Diäthylbarbitursäure ist das von E. Fischer und J. v. Mehring 1903 eingeführte Veronal. Andere Dialkylbarbitursäuren sind im Luminal, Allonal, u. a. vertreten.

Guanidin, Imidoharnstoff, CH_5N_3 , ist zuerst von A. Strecker (1861) durch Oxydation von Guanin erhalten worden. Es entsteht auch bei der bakteriellen Fäulnis von Guanin (Ulpiani und Cingolani 1905), ferner bei der Käsereifung (E. Winterstein 1904). In höheren Pflanzen fand es zuerst E. Schulze 1892 in Wickenkeimlingen, dann E. O. v. Lippmann in der Zuckerrübe (1896). Neuerdings ist es in Maiskeimen¹ und in Früchten von Hayato-uri² nachgewiesen worden. Über das Vorkommen im Tierkörper s. unten.

Guanidin ist eine kristallisierende, leicht zerfließliche starke Base, die aus der Luft Kohlensäure aufnimmt. In Wasser und Alkohol leicht löslich. Im gebräuchlichen Gang des Basennachweises in Extrakten gelangt es mit andern Guanidinderivaten in die Argininfraktion. Es wird als Pikrat F. 315° (Zers.) oder als Pikrolonat F. 272—274° isoliert.

Guanidin entsteht neben Methylguanidin bei der Oxydation von Arginin und daher auch von Eiweißstoffen mit Permanganat. Man kann daher aus der Bestimmung der Guanidinkörper im Eiweiß auf deren Arginingehalt schließen.³

Zur künstlichen Gewinnung des Guanidins bediente man sich früher der Methode von Volhard: Erhitzen von sulfocyansaurem Ammonium auf 180—190°. Jetzt geht man vorteilhafter vom Kalkstickstoff aus. Das Cyanamid desselben gibt mit Ammonsalzen erhitzt Guanidinsalze. Praktischer führt man den Kalkstickstoff erst durch Ausziehen mit warmem Wasser in Dicyandiamid (Cyanguanidin) über und spaltet die Cyangruppe mit Schwefelsäure ab:



Methylguanidin, $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}_3$, ist ein Abbauprodukt des Kreatins (Kreatinins). Es wurde wiederholt im tierischen Harn, ferner in Muskelextrakten nachgewiesen. Wie weit es sich dabei um Präexistenz oder künstlichen, bzw. bakteriellen Abbau handelt ist nicht in allen Fällen klar. Ähnliches gilt vom asymmetrischen Dimethylguanidin, dem durch Kohlensäureabspaltung aus Kreatin ableitbaren Homologen. Zuletzt ist es als Chloraurat unter den Extraktivstoffen des Stier-

1) E. Winterstein u. F. Wünsche, Ztschr. f. physiolog. Chem. **95**. 310 (1915).

2) K. Yoshimura, Journ. of Biochem. **1**. 347 (1922).

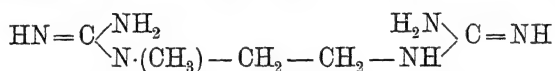
3) F. Kutscher, Ztschr. f. physiol. Chem. **32**. 413 (1903). — G. Zickgraf, ebd. **41**. 259 (1904).

hodens nachgewiesen worden.¹ Nach Krimberg² sind Methyl- und Dimethylguanidin vielleicht die wirksamen Bestandteile der „Carnosinfraktion“ des Fleischextrakts, die die Sekretion des Magensafts anregen.³

Die Frage nach dem Vorkommen und der Bildung dieser methylierten Guanidine ist deshalb von größerem Interesse, weil man Ursache hat die tetanischen Erscheinungen an Tieren, denen man die Nebenschilddrüsen entfernte auf die Anhäufung von Guanidin und Methylguanidinen zurückzuführen. Die zur Isolierung verwendeten Methoden lassen aber die Möglichkeit offen, daß die Methylguanidine während der Operationen entweder durch oxydativen oder bakteriellen Abbau aus Kreatin entstanden seien.⁴

Bei höheren Pflanzen sind diese Methylguanidine noch nicht angetroffen worden. Künstlich können sie analog dem Guanidin aus Dicyandiamid und Methylaminen gewonnen werden.

Vitiatin, $C_5H_{14}N_6$, von Kutscher⁵, später auch von Engeland aus Fleischextrakt und aus Harn isoliert, soll auch eine Guanidinbase sein, nach Kutscher vielleicht der folgenden Konstitution:



Das Goldsalz schmilzt unscharf bei 167°. Johnson und Bailey⁶ versuchten durch Synthese verschiedener Verbindungen, die dem Vitiatin verwandt sein könnten, dieser Frage näher zu kommen.

Pharmakologische Wirkung der Guanidine. Guanidin ist besonders ausgezeichnet durch seine erregende Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven. Es erweist sich darin als Antagonist des Curare. Daneben erzeugt es gesteigerte Reflexerregbarkeit, Krampf und zentrale Lähmung. Allmählich tritt auch an den motorischen Nervenendigungen Lähmung ein, wie sie für quaternäre Ammoniumverbindungen typisch ist (Versuche an Fröschen). In den Salzen des Guanidins erscheint es offenbar als Guanidiniumion.⁷ Als solches zeigt es pharmakologisch weitgehende Ähnlichkeit mit dem Natriumion, das ebenfalls die Leistungsfähigkeit des Muskels erhöht und durch die zweiwertigen Calcium- und Magnesiumionen antagonistisch beeinflusst wird.⁸ Diese Aufhebung der Guanidinvergiftung durch Calciumsalze ist neuerdings durch Kühnau

1) L. Leibfried, Ztschr. f. physiol. Chem. **139**. 82 (1924).

2) R. Krimberg, Biochem. Ztschr. **157**. 187 (1925).

3) A. C. Ivy u. A. J. Javois, Amer. Journ. Physiol. **71**. 583, 591, 604 (1924), fanden β -Alanin (s. Carnosin) stark sekretionsbefördernd.

4) Näheres s. bei M. Guggenheim, Biogene Amine. S. 176.

5) Fr. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **21**. 33 (1907).

6) T. B. Johnson u. G. C. Bailey, Journ. Amer. Chem. Soc. **38**. 2135 (1916).

7) Über tautomere Formen des Guanidins s. H. Krall, Journ. Chem. Soc. **107**. 1396 (1915).

8) H. Fühner, Arch. exp. Path. u. Pharm. **58**. 1 (1908). — **65**. 401 (1911).

und Nothmann¹ bestätigt worden, nachdem sie von Klinger² und von Fuchs³ in Abrede gestellt worden war.

Diese Frage ist deshalb von größerer Bedeutung, weil man die tetanischen Erscheinungen bei der vollständigen Entfernung der Epithelkörper (Parathyreoidea) auf das Kreisen von Guanidin oder Methylguanidin im Blute parathyreotomierter Tiere bezieht.⁴ Das Auftreten von Guanidin und Methylguanidinen im Harn parathyreopriven Hunde hat Koch⁵ gezeigt. Mac Callum und später Cl. Jacobson⁶ konnten auch durch Transfusion des Blutes eines parathyreopriven Tieres auf ein gesundes tetanische Erregbarkeit bei diesem erzielen. Daß es sich dabei um ein Eiweißabbauprodukt handle, schien aus manchen Anzeichen wahrscheinlich. Im Tierversuche erwies sich eiweißreiche Diät wiederholt als begünstigend für die Auslösung der Tetanie, besonders die Fütterung mit nicht mehr frischem Fleisch. Es wurde auch festgestellt, daß weder Ammoniumsalze, noch Xanthin der parathyreopriven Tetanie gleichende Erscheinungen erzeugen, während dies in sehr weitgehenden Maße von den Guanidinen gilt. Wieweit die verschiedenen anderen Tetanien mit dieser vom Fehlen oder der Dysfunktion der Nebenschilddrüse bedingten übereinstimmen ist strittig. Nach L. di Fazio⁷ sind gravide Tiere gegenüber Guanidin besonders empfindlich und es wäre als Ursache der Schwangerschaftstetanie diese Überempfindlichkeit anzusehen. Näheres bei Hormone.

Auch mit dem Hormon der Pankreasdrüse ist das Guanidin in Beziehung gebracht worden. Kutscher hatte es dort nachgewiesen.⁸

Die Ähnlichkeit mit den Insulinpräparaten beruht einmal auf der Fällbarkeit durch Pikrinsäure, dann auf der Fähigkeit, den Blutzuckergehalt herabzusetzen. Es scheint dies aber nur beim Kaninchen und Hund, nicht beim Menschen der Fall zu sein (Izar, 1923). Die wirksamen Mengen Guanidin betragen auch das Vielhundertfache von jenen des Insulins.⁹ Nach Freudenberg¹⁰ tritt die Hypoglykämie nach Guanidin erst sekundär,

1) J. Kühnau u. M. Nothmann, Ztschr. ges. exp. Med. **44**. 505 (1924).

2) R. Klinger, Arch. exp. Path. u. Pharm. **90**. 129 (1921).

3) A. Fuchs, ebd. **97**. 79 (1923).

4) Neuerdings wird von L. Berman (Ber. ges. Physiol. **29**. 627) und von J. B. Collip und dessen Mitarbeitern [Journ. Biol. Chem. **63**. 395, 439. — **64**. 485 (1925)] die Isolierung des wirksamen Hormons der Nebenschilddrüse angegeben, das den Kalkgehalt des Blutes zu heben und die Tetanie zu unterdrücken vermag.

5) W. F. Koch, Journ. Biol. Chem. **12**. 313 (1912). — **15**. 43 (1913). — Paton u. Mitarb., Brit. Med. Journ. **1**. 575 (1907). — Journ. Physiol. **50**. 193 (1916). — E. Frank u. J. Kühnau, Klin. Wochschr. **4**. 1170 (1925).

6) Cl. Jacobson, Amer. Journ. Physiol. **26**. 407 (1910). — **63**. 535 (1923). — Journ. Biol. Chem. **18**. 133 (1914). — Ergebn. d. Physiol. **23**. 180 (1924).

7) L. di Fazio, Ber. ges. Physiol. **30**. 814 (1924).

8) S. D. Ackermann, Klin. Wochschr. **3**. 955 (1924).

9) E. Frank, M. Nothmann u. A. Wagner, Klin. Wochschr. **3**. 581, 759, 1404 (1924).

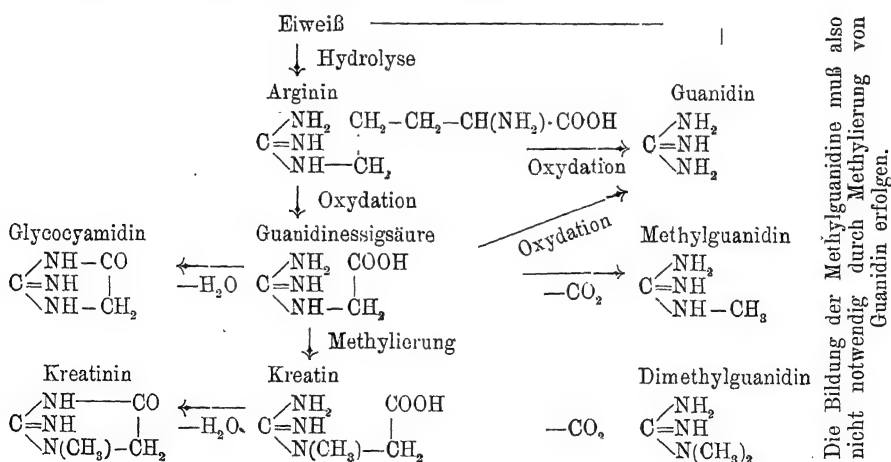
10) Freudenberg, ebd. **3**. 1469 (1924).

infolge Anhäufung von Phosphaten auf. Die Guanidinkrämpfe können durch Injektion von Glukose aufgehoben werden. Die krampflösende Wirkung der Glukose ist eine periphere Erscheinung, denn sie läßt sich auch nachweisen bei Froschmuskeln, die, vom Zusammenhang mit dem Rückenmark losgelöst, mit Guanidincarbonat in Ringerlösung behandelt wurden; die Zuckungen werden gehemmt oder unterdrückt nach Zugabe von Glukose.¹

Die Wirkungen des Methylguanidins sind mit den Erscheinungen des anaphylaktischen Shocks zu wenig ähnlich, um bei diesem die Beteiligung des Methylguanidins ernstlich in Erwägung zu ziehen, wie es Heyde² tat. Das Methylguanidin ist giftiger, das Dimethylguanidin sogar 8mal so giftig wie das Guanidin; sie wirken alle im gleichen Sinne. Guanidin wird zum größten Teil unverändert im Organismus wieder ausgeschieden.

Der Eintritt von Carboxylgruppen macht, wie in vielen andern Fällen, die Verbindungen physiologisch indifferent. Von großer biochemischer Bedeutung sind die Derivate der Guanidinsäure. Deren Anhydrid, das Glykocyamidin, ebenfalls wirkungslos, ist bisher nicht mit Sicherheit³ natürlich angetroffen worden. Das N-Methylderivat der Guanidinessigsäure ist das Kreatin, dessen Anhydrid das Kreatinin; indifferente Basen des Muskels bzw. des Harns. Trotz der großen Zahl biochemischer Untersuchungen über Ursprung und Verhalten dieser Verbindungen im Organismus ist über ihre Genetik und ihren Zusammenhang mit dem Arginin und den Guanidinen kein abschließendes Urteil möglich.

Von rein chemisch-konstitutiven Gesichtspunkten betrachtet, ließe sich folgender Zusammenhang voraussetzen:



1) H. Hummel, Klin. Wochenschr. **3**. 1573 (1924).

2) M. Heyde, Zentralbl. f. Physiol. **25**. 441 (1911). — **26**. 401 (1912). — G. Rosenow, Zeitschr. ges. exp. Med. **12**. 263 (1921)

3) Nach A. B. Griffiths [Compt. rend. de l'acad. **114**. 497 (1892)] soll Glykocyamidin im Harn bei Masernkranken auftreten.

Kreatin und Kreatinin

Kreatin, Methylguanidin-essigsäure, $C_4H_9N_3O_2$, wurde 1833 von Chevreul in der Fleischbrühe (*μαέας* = Fleisch) aufgefunden. Liebig's Fleischextrakt enthält 1,25%. Das Muskelfleisch der meisten Säugetiere enthält meist gegen 0,4% Kreatin. Das in den Fleischextrakten aufgefundene Kreatinin ist nicht primär im Muskel vorhanden, sondern entsteht bei der Verarbeitung aus Kreatin. Ebenso enthält Fischmuskel (0,3—0,7%) Kreatin, selten etwas Kreatinin.¹ Weichtiere enthalten nach Fr. Kutscher an Stelle des Kreatins Arginin.² Kreatinreichere Gewebe sind Gehirn und Hoden. Im Blut werden normalerweise durchschnittlich 0,0065% Kreatin und 0,0015% Kreatinin angegeben. Nach Behre und Benedict³ ist der geringe Kreatiningehalt des Blutes zudem zweifelhaft. Im normalen Harn Erwachsener ist Kreatin nur spurenweise enthalten, dagegen im Harn von Kindern, in pathologischen Harnen und zwar besonders dort, wo der Körper sein eigenes Körperweiß angreift, daher bei Diabetes, bei Acidosis (Mobilisation von Ammoniak), im Hunger. Der Harn der Vögel enthält normalerweise Kreatin an Stelle des Kreatinins.

Bei höheren Pflanzen ist Kreatin im Gegensatz zu Kreatinin noch nicht gefunden worden.

Zur Gewinnung des Kreatins bedient man sich des Fleischextrakts, der mit Wasser ausgekocht wird; Reinigung der Auszüge mit Bleiessig, Eindampfen der entbleiten Filtrate, Auskristallisation des Kreatins, Auswaschen mit Alkohol, Umkristallisation aus Wasser. Eine einfache Methode gab Steudel⁴ an, die sich nur des Alkohols und keiner Fällungsmittel bedient; Ausbeute 2,5—3% des Fleischextrakts.

Eigenschaften. Kreatin kristallisiert in glänzenden, monoklinen Prismen mit 1 Mol H_2O . Leicht löslich in heißem Wasser, schwer (1:74) in kaltem, noch schwerer in Alkohol, unlöslich in Äther. Reagiert neutral, schmeckt bitter.

Kreatin zeigt wenig ausgesprochenen Basencharakter. Es wird durch Mercurinitrat, nicht aber durch Phosphorwolframsäure gefällt, auch nicht durch Zinkchlorid (Unterschied gegen Kreatinin).

1) Y. Okuda, Journ. Coll. Agric. Tokyo 5. 25 (1912). — Viel Kreatinin im Fischfleisch hatte Krukenberg angegeben (1881).

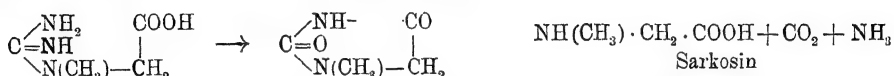
2) Kreatin neben Kreatinin ist bei Wirbellosen einzig vom Seerohr angegeben worden [Albrecht, Journ. Biol. Chem. 45. 395. (1921)]. — Ilse Reuter, Zeitschr. f. Biolog. 72. 129 (1920) fand in Kutschers Laboratorium unter den Extraktstoffen eines kaltblütigen Wirbeltiers, des japanischen Riesensalamanders (*Cryptobranchus japonicus*) Kreatin, Methylguanidin und an Stelle des erwarteten Arginins eine Base, die Japonin genannt wurde.

3) Behre u. Benedict, Journ. Biol. Chem. 52. 1 (1922).

4) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 112. 53 (1920).

Zum Nachweis benützt man die Bestimmung des Kristallwassers, zur qualitativen und quantitativen Bestimmung die Umwandlung in Kreatinin durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure.¹

Abbau und Synthese. Kreatin wird durch Kochen mit Barytwasser zerlegt in Harnstoff und Sarkosin; daneben entsteht Methylhydantoin. Letzteres wird in alkalischer Lösung schon bei Zimmertemperatur gebildet.² Nach Ackermann³ entsteht Methylhydantoin und Sarkosin auch bei der Fäulnis von Kreatin(-in).



Synthetisch wird Kreatin erhalten aus Sarkosin und Cyanamid.

Verhalten im Organismus. Mit der Nahrung aufgenommenes Kreatin wird zum Teil im Harn als solches ausgeschieden, zum Teil in Form von Kreatinin. Gibt man Kaninchen Guanidinessigsäure, so wird diese im Organismus zu Kreatin methyliert.⁴ Nach Exstirpation der Schilddrüse ist das Methylierungsvermögen verschwunden⁵; es tritt wieder auf nach Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten.

Kreatinin, $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$, wurde 1844 von Pettenkofer im Harn entdeckt. Der erwachsene Mann scheidet täglich nach Neubauer im Durchschnitt 1 g im Harn aus; nach neueren Angaben beträgt die Menge etwa das Doppelte.⁶ In Liebig's Fleischextrakt wurden 3% gefunden (sekundär aus Kreatin gebildet).

Sullivan⁷ fand Kreatinin in zahlreichen Pflanzen, so in Weizensamen, -keimlingen, in Kartoffeln, Klee, Luzerne, Erbsen; im Wasser, in welchen Keimlinge gezüchtet wurden, im Ackerboden.

Zur Gewinnung des Kreatinins aus dem Harn bedient man sich des schwer löslichen Chlorzinkdoppelsalzes⁸ oder des Pikrats, bzw. beider.⁹

1) A. Harden u. D. Norris, Journ. of Physiol. **42**. 332 (1911) geben zum Nachweis von Kreatin und andern Guanidinderivaten das Diacetyl an: violette Färbung in alkalischer Lösung.

2) A. Ellinger u. Z. Matsuoka, Zeitschr. f. physiol. Chem. **89**. 441 (1914).

3) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biolog. **62**. 208. — **63**. 78 (1913)

4) M. Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**. 430 (1906).

5) B. Stuber, Klin. Wochenschr. **2**. 931 (1923).

6) W. Koch, Amer. Journ. Physiol. **15**. 15 (1906). — C. v. Hoogenhuyze und H. Verploegh, Ztschr. f. physiol. Chem. **46**. 415 (1905). — **57**. 161 (1908).

7) W. X. Sullivan, Journ. Amer. Chem. Soc. **33**. 2035 (1911). — E. C. Shorey, ebd. **34**. 99 (1912). — Nach Antonoff, Zentralbl. f. Bakt. u. Parask. I. **43**. 209 (1907) findet sich Kreatinin auch unter den Stoffwechselprodukten von Bakterien.

8) E. Salkowski, Ztschr. f. physiol. Chem. **10**. 113 (1886). — **14**. 471 (1890). — M. Jaffé, ebd. **48**. 430 (1906).

9) O. Folin, ebd. **41**. 223 (1904). — Journ. Biol. Chem. **17**. 463 (1914). — Benedict ebd. **18**. 183 (1914).

Kreatinin kristallisiert entweder (aus heißgesättigten wässrigen Lösungen) wasserfrei in monoklinen Säulen oder in großen Tafeln mit 2 Mol. Kristallwasser. Es löst sich in 11 Teilen Wasser; auch in Alkohol ist es leichter löslich als Kreatin und läßt sich dadurch von diesem trennen. Es reagiert deutlich alkalisch. Es wird durch Phosphorwolframsäure, Silbernitrat, Sublimat, Mercurinitrat gefällt, nicht durch Jodjodkali.

Das charakteristische Doppelsalz mit Zinkchlorid ist in Wasser schwer, in Alkohol kaum löslich. Pikrat F. 212—213°, sehr schwer in Wasser löslich. Zum Nachweis dienen auch die Farbenreaktionen nach Weyl¹ und Jaffé.² Letztere bildet auch die Grundlage zur quantitativen Bestimmung nach Folin³: Pikrinsäure in wäßriger Lösung und einige Tropfen Natronlauge geben mit kreatininhaltigen Lösungen (Harn usw.) eine intensive Rotfärbung (Pikraminsäure), die colorimetrisch verglichen wird.

In alkalischer Lösung geht Kreatinin allmählich in Kreatin über; es liefert mit Alkalien erhitzt die gleichen Spaltungsprodukte. Die Kreatininbildung aus Kreatin im Organismus findet hauptsächlich in der Leber (und Niere) statt. Arginase ist ohne Einfluß auf Kreatin(-in). Argininreiche Kost vermag den Kreatinin-Gehalt des Harns nicht zu vermehren. Offenbar wird das Arginin der Nahrung durch Arginasewirkung unter Harnstoffbildung abgebaut. Im Harn findet man den gesamten Stickstoff des Arginins in Form von Harnstoff. Beim Zerfall des Körpereiwisses dagegen dürfte ein oxydativer Abbau des Arginins der Proteinmoleküle eintreten, wodurch Guanidinderivate gebildet werden, die sich zum Teil als Kreatinin im Harn vorfinden.

Galegin, $C_6H_{13}N_3$ wurde von G. Tanret⁴ in einer Ausbeute von 0,5% aus den Samen des Geisklees (*Galega officinalis*, Papilionaceae) erhalten. Die freie Base bildet hygroskopische Nadeln, F. 60—65°, zieht aus der Luft Kohlensäure an. Gegen Lackmus alkalisch; optisch inaktiv. Einsäuerig. Die Salze kristallisieren gut.

Das Galegin ist ungesättigt. Beim trocknen Erhitzen entsteht eine Base, die Tanret für 3-Methylpyrrolidin ansah. Mit Baryt erhitzt entsteht die gleiche Base, daneben Harnstoff. Tanret nahm daher für das Galegin die Konstitutionsformel eines 3-Methylpyrrolidins an, mit einer $=C(NH_2)_2$ -Gruppe als C-Seitenkette. Er zog aber auch die Konstitution eines Guanidinderivats eines ungesättigten Isoamylamins in Erwägung. Diese

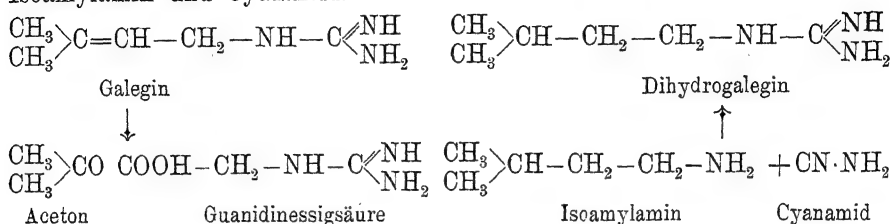
1) Weyl, Ber. d. d. chem. Ges. **11**. 2175 (1878).

2) M. Jaffé, Ztschr. f. physiol. Chem. **10**. 399 (1886). — A. Ch. Chapman, Chem. News **100**. 175 (1909).

3) O. Folin, Ztschr. f. physiol. Chem. **41**. 223 (1904). — Lit. s. P. Rona in Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **3**. 788 (1910). — s. a. E. Baur und G. Trümpler, Ztschr. f. Unters. Nahr. u. Genußm. **27**. 697 (1914). — A. Hahn u. G. Barkan, Ztschr. f. Biol. **72**. 25, 305 (1920).

4) G. Tanret, Compt. rend. de l'acad. **158**. 1182, 1426 (1914). — **159**. 108 (1914). — Bull. Soc. chim. **35**. 404 (1924).

letztere Ansicht hat sich bestätigt. G. Barger und White¹ konnten nun zeigen, daß die bei der Barytspaltung entstehende Base tatsächlich ein Amylenamin sei. Die Oxydation führte zu Guanidinessigsäure und Aceton. Im Einklang damit steht die Synthese des Dihydrogalegins aus Isoamylamin und Cyanamid.²



Die Oxydation des Galegins mit Kaliumpermanganat verläuft fast augenblicklich; dabei entsteht nur Aceton und kein Formaldehyd, woraus geschlossen werden kann, daß dem Isoamylamin die Gruppierung $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$ und nicht $\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-$, wie sie von Barger und

White für ebenfalls möglich angegeben worden war, zukommt. Das β -Isoamylamin stellten Späth und Spitzzy aus β -Chlorpropionsäure dar, die verestert und dann mit Methylmagnesiumbromid in Dimethyl- β -chloräthylcarbinol übergeführt wurde. Mit diesem tertiären Alkohol wurde die Aminsynthese mittels Phtalimidkalium ausgeführt, durch Erhitzen auf 218° ein Mol. H_2O abgespalten und das Isoamylphtalimid mit Baryt zerlegt. Das salzsaure Salz der Base lieferte mit Natriumcyanamid nun das dem natürlichen Galegin vollkommen entsprechende Produkt.

Galegin wirkt toxisch auf Kalt- und Warmblütler. In größeren Dosen setzt es den Blutdruck stark herab.

Cyklische Harnstoffderivate

Hierher zählen wir die 3 Gruppen der Imidazol-, Pyrimidin- und Purinderivate. Die Verbindungen haben zum Teil mit Harnstoff selbst wenig zu tun. Sie haben aber alle das Gemeinsame, die gleiche Anordnung der Stickstoffatome $\text{C} \begin{array}{c} \text{N}-\text{C} \\ \text{N}-\text{C} \end{array}$ zu besitzen, was auf ihre genetische Verwandtschaft und auf Beziehungen zum Harnstoff hinweist.

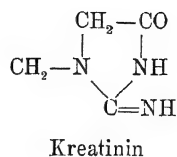
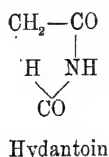
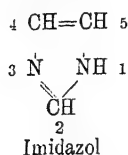
Imidazolderivate

Imidazol, 1856 von H. Debus aus Ammoniak und Glyoxal gewonnen, daher als Glyoxalin bezeichnet, kommt nicht als solches natürlich vor, wohl aber finden wir den Imidazolkern im Histidin der Eiweißkörper und mehreren davon abgeleiteten Verbindungen, dann in den

1) G. Barger u. White, Biochem. Journ. **17**. 827 (1923).

2) E. Späth u. S. Prokopp, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 474 (1924). — E. Späth u. W. Spitzzy, ebd. **58**. 2273 (1925).

Alkaloiden der Jaborandiblätter; ferner ist das gleiche Ringskelett dem Hydantoin, Kreatinin, Allantoin eigen.



Hydantoin, Glykolylharnstoff, $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$, fand v. Lippmann¹ 1891 im Saft von jungen etiolierten Trieben der Zuckerrübe, die bei warmem und feuchtem Wetter beim „Auswachsen“ der Rüben in den Mieten entstehen. Nadeln. F. 218—220°. Leicht löslich in Wasser, neutral, ungiftig.

N-Methylhydantoin, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$. F. 155—156. Entstehung aus Kreatin(-in) s. S. 179.

Kreatinin s. S. 179.

Allantoin, $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$, Diureid der Glyoxylsäure, von Vauquelin und Buniva aus dem Fruchtwasser der Kühe isoliert, wurde 1838 von Liebig so benannt.

Es findet sich in kleinen Mengen regelmäßig im Harn.² Es wurde 1882 von E. Schulze und J. Barbieri im Pflanzenreich (Platanensprossen) nachgewiesen. Später wurde es in Acerarten, Aesculus, Weizenkeimen, Rüben angetroffen. Es scheint sehr verbreitet zu sein, denn neuerdings sind zahlreiche Fundorte angegeben worden. A. Stieger³ fand es in den oberirdischen Teilen von *Stachys silvatica*, *Anchusa officinalis*, *Anabasis arietoides*; in den Wurzeln von *Anchusa officinalis*, *Mirabilis jalapa*, in den Keimlingen von *Borrage officinalis*. Es ist ferner nachgewiesen in den Wurzeln von *Phaseolus multiflorus* (Power u. Salway 1913), in den Hülsen von *Phaseolus vulgaris* (Pfenninger 1909), der Wallwurz (Titherley u. Coppin 1912)⁴, der Reiskleie (Funk 1912).

Allantoin bildet glänzende sechseckige Prismen; inaktiv; in kaltem Wasser und Alkohol schwer löslich, Es ist leicht veränderlich. Kochen mit Mineralsäuren gibt Harnstoff und Glyoxalylharnstoff; mit konzentrierten Laugen findet vollständiger Abbau zu CO_2 , NH_3 , Essigsäure, Oxalsäure statt. Die Konstitution ist strittig.⁵

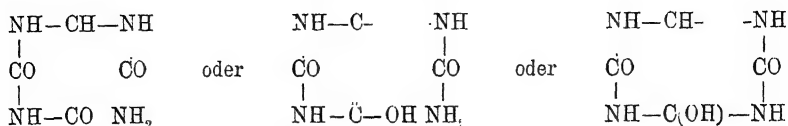
1) E. O. v. Lippmann, Ber. d. d. chem. Ges. **24**. 3293 (1891).

2) E. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 219. (1904). — W. Wiechowski, Bioch. Zeitschr. **19**. 368 (1909). — A. Schittenhelm u. K. Wiener, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**. 283 (1909).

3) A. Stieger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **86**. 245 (1913).

4) Über das Vorkommen von Allantoin in *Symphytum officinale* (Schwarzwurz, Wallwurz) und anderen Borraginaceen s. a. A. Vogl, Pharm. Post **51**. 181 (1918).

5) H. Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 1999 (1910). — H. Biltz u. E. Gisler, ebd. **46**. 3410 (1913). — Fenton u. Wilks, Proc. Cambridge Philos. Soc. **16**. 64 (1911). — A. W. Titherley, Journ. Chem. Soc. **103**. 1336 (1913).



Synthese aus Harnstoff und Glyoxylsäure (Grimaux 1877).

Allantoin entsteht bei der Oxydation von Harnsäure mit Permanganat oder Bleisuperoxyd.¹ Es wurde als natürliches Abbauprodukt der Harnsäure betrachtet. Es ist fällbar durch Silbernitrat und Ammoniak, sowie durch Mercurinitrat. Über die Bestimmung im Harn s. Handovsky.²

Allantoin hat kaum mehr basische Eigenschaften. Die Lösungen reagieren neutral; es bildet nur mit Basen, nicht mit Säuren Salze. Den Hundekörper passiert es unzersetzt. Beim Menschen wird es nur zum geringen Teil im Harn wiedergefunden. Physiologisch ist es recht indifferent; beim Kaninchen erzeugt es Diurese, ähnlich stark wie Harnsäure.

Histidin, β -Imidazol- α -aminopropionsäure, $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, entdeckt 1896 von A. Kossel, ist eine in allen echten Eiweißstoffen vertretene, stark basische Aminosäure (Hexonbase). Besonders reich an Histidin ist das Hämoglobin (über 10 %); sonst tritt es meist stark zurück. Die pflanzlichen Proteine liefern bei der Hydrolyse bis 3 % (Globulin aus Baumwollsamensamen ca. 3,5 %), meist 2 % oder weniger. Es wurde auch wiederholt frei angetroffen, so im Extrakt von Fischfleisch, im Käse, im Mutterkorn, in autolytierten Drüsen (Pankreas); bei höheren Pflanzen in Schwarzwurzeln, Kartoffel- und Topinamburknollen, in Keimpflanzen (Lupinen) u. a.

Histidin kristallisiert in tafelförmigen Kristallen, die sich in Wasser leicht mit alkalischer Reaktion lösen. Schwer löslich in Alkohol. F. 287—288°. Die natürliche l-Form dreht: $[\alpha]_D = -39,7^\circ$. Die salzsauren Lösungen sind rechtsdrehend. Es bildet ein Mono- und ein Dichlorhydrat. Es wird in schwefelsaurer Lösung von Quecksilbersulfat gefällt; in neutraler Lösung fällt Silbernitrat erst auf Zusatz von Ammoniak (oder Baryt); die gelatinöse Fällung löst sich im Überschuß des Ammoniaks. Die Fällung mit Phosphorwolframsäure ist in Wasser und Alkohol schwer löslich, leicht in Aceton.

Mit Bromwasser gibt Histidin beim Erwärmen eine rote Färbung (Knoop's Reaktion). Mit Diazobenzolsulfosäure entsteht eine rote Azoverbindung (Pauly's Reaktion).³

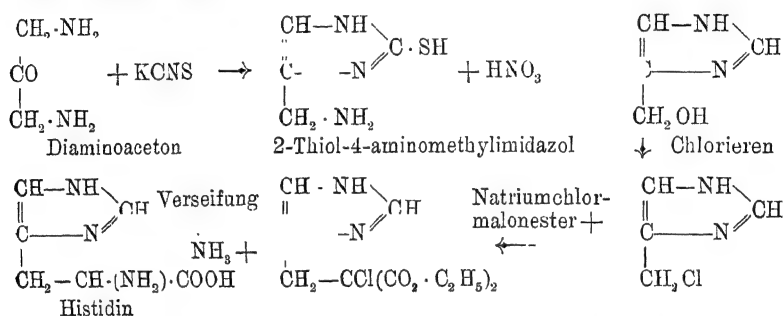
1) Gewinnung aus Harnsäure s. A. Claus, Ber. d. d. chem. Ges. 7. 227 (1874).

2) Handovsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. 90. 211 (1914).

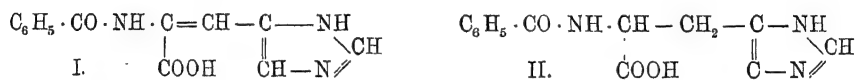
3) H. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42. 516 (1904) — 94. 284 (1915). — Tyrosin gibt eine ähnliche Reaktion. Zur Unterscheidung s. K. Inouye, ebd. 83. 79 (1912). — G. Totani, Biochem. Journ. 9. 385 (1915).

Die Konstitution des Histidins ergab sich aus der Tatsache, daß eine synthetische Imidazolpropionsäure identisch befunden wurde mit einer aus dem natürlichen Histidin erhaltenen; ferner aus dem Abbau des Histidins zur Imidazolglyoxylsäure, Imidazolcarbonsäure und dem Imidazol selbst durch Einwirkung entsprechender Oxydationsmittel auf die durch Behandeln des Histidins mit Silbernitrit erhaltene Imidazolmilchsäure. Dieselbe Verbindung gab auch unter anderen Verhältnissen oxydiert Imidazolessigsäure, wodurch die allen natürlichen Aminosäuren zukommende α -Stellung der Aminogruppe zum Carboxyl bewiesen wurde (Pauly, Knoop u. Windaus.)¹

Synthesen des Histidins sind von Pyman² durchgeführt worden. Die erste erfolgte nach dem Schema:



Eine zweite Synthese geht von Imidazolformaldehyd aus, der mit Hippursäure kondensiert wird. Das Kondensationsprodukt liefert bei der Hydrolyse α -Benzoylamino- β -imidazolacrylsäure (I), die zu Benzoylhistidin (II) reduziert wird. Das synthetische inaktive Histidin läßt sich mittels Weinsäure in die d- und l-Form zerlegen.



Vom Histidin leiten sich die beiden Betaine Hercynin und Ergothionin ab:

Hercynin, Histidinbetain, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ wurde bisher nur in Pilzextrakten gefunden. Fr. Kutscher³ isolierte es aus einem Handelspräparat der Extraktstoffe aus Champignon, C. Reuter⁴ aus Boletus

1) H. Pauly l. c. — F. Knoop u. A. Windaus, Hofmeisters Beiträge z. chem. Phys. u. Path. 7. 144 (1905). — 8. 407 (1906).

2) F. L. Pyman, Journ. Chem Soc. 99. 1386 (1911). — 109. 186 (1916).

3) Fr. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. 24. 775 (1910). — R. Engeland u. Fr. Kutscher, ebd. 26. 569 (1912).

4) C. Reuter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 78. 167 (1912). — E. Winterstein u. C. Reuter, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitk. II. 34. 566 (1912). — Hercynin kommt wahrscheinlich auch im Fliegenpilz vor [A. Küng, Zeitschr. f. physiol. Chem. 91. 241 (1914)].

edulis. Es konnte auch aus Chlorimidazolpropionsäure und Trimethylamin gewonnen werden, ferner durch Entschwefeln des Ergothionins (s. u.).

Die freie Base wurde noch nicht beschrieben. Die salzsaure Lösung ist rechtsdrehend. Goldsalz. F. 183°; sehr schwer löslich. Monopikrat F. 201°. Dipikrat mit 2 Mol. H₂O. F. 123°, wasserfrei 212—213°.

Ergothionin¹, Thiohistidinbetain, C₉H₁₅N₃O₂S, ist ein unwirksamer Bestandteil des Mutterkorns.

$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{NH} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} \diagup \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{---O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{NH} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{N} \diagup \text{C} \cdot \text{SH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}-\text{O} \\ \\ \text{---} \end{array}$	<p>Nach Ch. Tanret wird Mutterkorn mit 90 %igem Alkohol extrahiert, der Extrakt eingengt, von Harzen und Schmieren durch Filtration befreit, mit 20 %iger Schwefelsäure versetzt, um Farbstoffe und Ergotin zu entfernen. Die Schwefelsäure wird dann mittels Baryt ausgefällt, die Lösung durch Versetzen mit Bleisubacetat gereinigt, filtriert, das gelöste Blei durch Schwefelsäure entfernt; sodann wird alkalisch gemacht, mittels Chloroform erschöpfend behandelt, um noch Alkaloide auszuziehen, hierauf mit Essigsäure angesäuert und nun mit einer warmen 8 %igen Sublimatlösung ausgefällt. Die ausgewaschene Fällung wird mit Schwefelwasserstoff zersetzt, das Filtrat vom Schwefelquecksilber zum Sirup eingengt. Das so erhaltene salzsaure Salz wird mit Alkohol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Nach diesem Verfahren erhält man aus 1 kg Mutterkorn 1 g Ergothioninchlorhydrat.</p>
Hercynin	Ergothionin	

Das Ergothionin kristallisiert aus Wasser in farblosen Lamellen mit 2 Molekülen Wasser, die über Schwefelsäure abgegeben und an der Luft wieder aufgenommen werden. Kristallsystem nach M. Wyrouboff monoklin. Sehr leicht löslich in heißem Wasser und warmem verdünnten Alkohol, schwer in 95 %igen Alkohol. Wenig löslich in heißem Methanol und Aceton, unlöslich in Äther, Chloroform und Benzin. (α)_D = +110°.

Nicht flüchtig. Schmilzt im Maquenneschen Block unter Zersetzung gegen 290° innerhalb 10 Sekunden. Im frischen Zustand geruchlos; beim Aufbewahren nimmt es einen unangenehmen Geruch an.

Schwache Base, die auf Lackmus nicht reagiert. In den gut kristallisierenden Salzen mit Mineralsäuren lassen sich diese mit Methyloorange oder Lackmus so tritieren, als ob sie in freier Form vorliegen würden.

Die Salze werden durch Kaliumquecksilberjodid, Perjodid, Quecksilberchlorid, nicht aber durch Pikrinsäure und Gerbsäure gefällt. Die Lösungen werden durch Erwärmen mit Alkali und Chloroform grün

¹) Ch. Tanret, Compt. rend. de l'Acad. **149**. 222 (1909); Journ. Pharm. et Chim. (6.) **30**. 145 (1909); Ann. Chim. et Phys. (8.) **18**. 114 (1909).

gefärbt, beim Neutralisieren blau. Mit Alkali geschmolzen, wird nach Zugabe von Säure Schwefelwasserstoff frei. Dagegen wird beim Kochen mit starker Kalilauge der Schwefel nicht entfernt. Die Verwandtschaft mit dem Histidin zeigt sich daran, daß das Ergothionin mit p-Diazobenzolsulfosäure eine intensive Rotfärbung gibt (Barger und Ewins).¹ Mit 50%iger Kalilauge entsteht neben Trimethylamin eine ungesättigte schwefelhaltige Säure, welche beim Behandeln mit verdünnter Salpetersäure in β -Glyoxalinalkrylsäure übergeht (Barger und Ewins).

Mit einer Lösung von 9 Molekülen Eisenchlorid gekocht, geht das Ergothionin in β -Glyoxalin-4-propiobetain (Histidinbetain) über. Dieses Histidinbetain kann isoliert werden durch Entfernung des Eisens mittels Sodalösung, Ansäuern mit Schwefelsäure und Ausfällen mit Phosphorwolframsäure.

Durch den Eintritt des Schwefels in den Imidazolring werden die basischen Eigenschaften desselben vernichtet; Ergothionin ist eine einsäurige Base. Chlorhydrat. Rhomb. Kristalle mit 2 Mol. H_2O . F. 205°.

Abbauprodukte des Histidins

Die im folgenden beschriebenen Verbindungen leiten sich vom gewöhnlichen Histidin ab. Ob isomere oder homologe Histidine natürlich vorkommen, ist fraglich. Ein aus japanischem Fischfleisch isoliertes Histidin gab ein etwas höher schmelzendes Pikrat (200—210°) und wurde daher für ein Isomeres angesprochen.²

Im Harn fand Engeland³ neben Histidin noch andere Imidazolverbindungen, darunter eine, die für das nächst niedere Homologe des Histidins, für Imidazolaminoessigsäure, $C_5H_7N_3O_2$, gehalten wurde.

Imidazol-oxypropionsäure⁴, $C_6H_8N_2O_3 + H_2O$, $C_3H_3N_2 \cdot CH_2CHOH \cdot COOH$, wurde von K. Hirai (1919) in schwach alkoholischer Nährlösung aus Histidin bei Einwirkung von *Bac. proteus* erhalten. Seidenglänzende Prismen. F. 204°.

Imidazolpropionsäure, $C_6H_8N_2O_2$, F. 208° und Imidazolessigsäure, $C_7H_6N_2O_2$, sind Nebenprodukte der Bildung von Histamin (s. u.) beim bakteriellen Abbau des Histidins.

Imidazoläthylalkohol entsteht nach F. Ehrlich (1910) aus Histidin bei der Gärung durch Hefe.

1) G. Barger u. A. J. Ewins, Journ. Chem. Soc. 99. 2336 (1911). — Bioch. Journ. 7. 204 (1913).

2) U. Suzuki, C. Yoneyama u. S. Odake, Journ. Coll. Agric. Tokyo 5. 33 (1912).

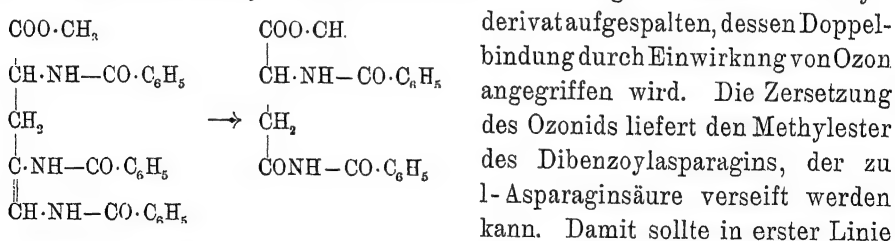
3) R. Engeland, Ztschr. f. physiol. Chem. 57. 49 (1908). — Der Schmelzpunkt des Pikrolonats (244°) stimmt mit jenem der synthetischen Imidazolaminoessigsäure [C. P. Stewart, Biochem. Journ. 17. 130 (1923)] überein.

4) S. Fränkel, Monatsh. f. Chem. 24. 229 (1903).

Imidazolacrylsäure, $C_6H_6N_2O_2$, $C_3H_3N_2 \cdot CH:CH \cdot COOH$, wurde von Barger und Ewins (s. o.) aus dem Ergothionin erhalten. Sie ist identisch mit der von M. Jaffé (1874) aus dem Harn eines vergifteten Hundes isolierten Urocaninsäure. Sie wurde von H. Raistrick¹ durch Einwirkung von Bakterien der Coli-Typhus-Gruppe aus Histidin erhalten. Y. Kotake und M. Konishi² gaben Hunden täglich 5—12 g Histidin und konnten regelmäßig Urocaninsäure im Harn nachweisen. Dagegen konnte weder Imidazoloxypionsäure (Imidazolmilchsäure) noch Imidazolbrenztraubensäure nachgewiesen werden. Letztere war in Analogie zu den Befunden beim Abbau anderer Aminosäuren als Zwischenprodukt der Histidinverbrennung im tierischen Organismus angenommen worden. Auch Imidazolmilchsäure ist kein Zwischenprodukt. Die Bildung der Urocaninsäure scheint einer einfachen Desamidierung zu entsprechen. Es ist fraglich, ob sie ein normales Abbauprodukt ist. Sie entsteht nur aus der natürlichen l-Form des Histidins bei reichlicher Fütterung mit diesem. Sie wird sowohl vom Hund, wie vom Kaninchen leicht weiter abgebaut.

Die Urocaninsäure kristallisiert in dünnen Nadeln oder Prismen, die schnell erhitzt bei ca. 225° schmelzen. In kaltem Wasser schwer, leicht in heißem löslich, unlöslich in Alkohol und Äther. Sie gibt auch mit Basen Salze. Das Chlorhydrat ist leicht in Wasser löslich, das Phosphorwolframat nur in heißem Wasser. Pikrat, F. 224—226°.

Das Carnosin, β -Alanyl-Histidin, ist bei den Säureamiden näher besprochen worden. Da nach E. Schulze die Aminosäuren der Keimpflanzen in späteren Entwicklungsstadien verschwinden und Asparagin vornehmlich erscheint, hat man den künstlichen Umwandlungen von Aminosäuren in Asparaginsäure Aufmerksamkeit geschenkt. W. Langenbeck³ hat Histidin zur l-Asparaginsäure abgebaut. Es wurde der Methylester des Histidins mit Benzoylchlorid in alkalischer Lösung zu einem Tribenzoyl-



gezeigt werden, daß auch das Histidin wie die andern Alaninderivate der Proteine, das Alanin selbst, Serin, Cystin, Asparaginsäure, die l-Konfiguration besitzt. Da aber die Asparaginsäure die Mutter-

1) H. Raistrick, Biochem. Journ. **11**. 71 (1917).

2) Y. Kotake u. M. Konishi, Ztschr. f. physiol. Chem. **122**. 230 (1922). — M. Konishi, ebd. **122**. 237 (1922). — **143**. 181, 189 (1925). — M. Konishi u. Y. Tani, ebd. **143**. 193 (1925).

3) W. Langenbeck, Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 227 (1925).

substanz des β -Alanins ist, so ergeben sich Möglichkeiten die Carnosinbildung aus dem Histidin allein verständlich zu machen.

Die genannten Histidinabkömmlinge sind alle ohne physiologische Wirkung. Von höherem Interesse ist seiner ausgesprochenen pharmakologischen Wirkung wegen das dem Histidin entsprechende Amin, das Histamin.

Histamin, β -Imidazolyl-äthylamin, $C_5H_9N_3$, kommt in kleinen Mengen im Mutterkorn vor¹ und ist eine Reihe von Jahren zusammen mit andern proteinogenen Aminen mit Unrecht als Hauptträger der Mutterkornwirkung betrachtet worden, die wesentlich auf die spezifischen Alkaloide des Mutterkorns (Ergotoxin, Ergotamin) zurückzuführen ist. Die Bildung im Mutterkorn ist sehr wahrscheinlich durch Fermente bedingt, die die Proteine des Getreides abbauen. Histamin entsteht bei der Fäulnis von Histidin² und Histidin-enthaltenden Eiweißhydrolysaten; daher auch in gefaulten Sojabohnen³, im Darminhalt.

Über das Vorkommen in normalen Organen und seine Rolle als Hormon herrscht noch wenig Klarheit. In manchen Fällen (Muskel-extrakt, Hefeextrakt) kann es auch sekundär durch Bakterienwirkung (Fäulnis) entstanden sein. Wo es nur auf Grund seiner Wirkung vermutet wird, sind Irrtümer leicht möglich, da seine Wirkung recht komplexer Art ist. Es ist wahrscheinlich ein Bestandteil der Dünndarmschleimheit⁴, Milz, der Organpräparate Gastrin, Vasodilatin⁴, Sekretin⁵, aber kaum ein solcher des Hypophysenextrakts (s. unten).

Histaminbildende Mikroben kommen außer in Mischkulturen von Fäulnisbakterien, auch bei manchen Krankheiten vor. Die näheren Umstände, unter welchen verschiedene Bakterienarten Histamin aus Histidin bilden, sind besonders von Hanke und Koessler studiert worden.⁶

Die direkte Decarboxylierung des Histidins gibt schlechte Ausbeuten. Synthetisch ist das Histamin noch vor seiner natürlichen Auffindung von Windaus und Vogt⁷ erhalten worden. Sie gingen von der synthetisch gewonnenen Imidazolpropionsäure aus, die nach der Reaktion

1) G. Barger u. H. H. Dale, Journ. Chem. Soc. **97**. 2592 (1910). — Zentralbl. f. Physiol. **24**. 885 (1910). — D. Ackermann u. F. Kutscher, Zeitschr. f. Biol. **54**. 387. (1910).

2) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65**. 504 (1910).

3) K. Yoshimura, Biochem. Zeitschr. **28**. 16 (1910).

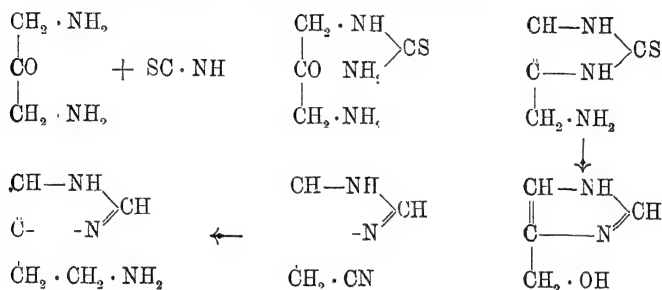
4) G. Barger u. H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**. 499 (1911).

5) Das Sekretin der Duodenalschleimhaut des Hundes enthält nach E. Parsons, Amer. Journ. Physiol. **71**. 479 (1924), kein Histamin.

6) A. Berthelot u. D. M. Bertrand, Compt. rend. de l'Acad. **154**. 1643, 1826 (1912). — E. Mellanby u. F. W. Twort, Journ. of Physiol. **45**. 53 (1912). — M. Th. Hanke u. K. K. Koessler, Journ. Biol. Chem. **39**. 539 (1919) — **50**. 131 (1921).

7) A. Windaus u. W. Vogt, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 3691 (1907).

von Curtius über den Ester, das Hydracid, Acid und Urethan in das Imidazoläthylamin umgewandelt wurde. Pyman¹ kondensierte Diaminoacetonechlorhydrat mit Rhodankalium und entschwefelte das gebildete Thioaminomethylglyoxalin mittels Salpetersäure. Dabei wird gleichzeitig (durch die gebildete salpetrige Säure) die Aminogruppe in die Hydroxylgruppe verwandelt. Der so gebildete Alkohol wird in das Chlorid, dieses in das Cyanid übergeführt, welches zum Histamin reduziert werden kann.



Histamin bildet Nadeln, F. 83°. Kp. 209°. In Wasser und Alkohol sehr leicht löslich, unlöslich in Aether. Die Salze kristallisieren gut. Es ist eine zweisäurige Base.²

Physiologische Wirkung. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Tyramins und Adrenalins ist hier nicht vorhanden, weil der Verengung der Arterien (Arteriolen) eine Erweiterung der Capillaren parallel geht, wodurch im Effekt eine Senkung des Blutdrucks zustandekommt. Beim Histamin läßt sich keine einheitliche Systemwirkung feststellen. Es ist für Warmblütler bei parenteraler Gabe ungemein wirksam (Uterus, Darm). Die letale Dosis beträgt 15 mg pro kg (Kaninchen) bei subcutaner Injektion und 3 mg bei intravenöser. Histamin erzeugt Bronchialkrampf, der offenbar auf einer parasympathischen Reizung beruht und durch Atropin behoben werden kann. Die Wirkungen haben eine große Ähnlichkeit mit dem Symptomenkomplex der Anaphylaxie, doch scheinen nicht die gleichen chemischen Stoffe zugrunde zu liegen.

Histamin wirkt auf die Drüsen des Verdauungskanalns sekretionbefördernd. Dies gilt besonders für den Pankreas (Sekretin). Die Zunahme der Magensekretion läßt sich besonders nach subcutaner Injektion beim Hund deutlich zeigen. Auf den Darm wirken schon ganz geringe Konzentrationen kontraktionserregend. Auch die Magenbewegungen werden verstärkt.

1) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **99**. 668 (1911). — In ähnlicher Weise verfahren K. K. Koessler u. M. Th. Hanke, Journ. Amer. Chem. Soc. **40**. 1716 (1918), die Zitronensäure über Acetondicarbonsäure und Diisonitroacetone in Diaminoacetone überführten.

2) Über mikrochem. Reaktionen zur Unterscheidung von Histamin und Tyramin s. L. v. Itallie u. A. J. Steenhauer, Pharm. Weekbl. **62**. 429 (1925).

Die kontrahierende Wirkung auf den Uterus beginnt schon bei Konzentrationen von 1:25 000 000. Man hat diese Wirkung zu einem wichtigen therapeutischen Anwendungsgebiet des Histamins machen wollen, doch ist man neuerdings davon abgekommen. Die proteinogenen Basen können schon wegen des schnellen Abklingens ihrer Wirkung das Mutterkorn bzw. seine spez. Alkaloide nicht ersetzen. Die leicht synthetisch darstellbaren und genau dosierbaren Basen hätten ein erwünschtes Ersatzmittel für Mutterkorn geboten, das in seiner Zusammensetzung inkonstant, leicht zersetzlich und schwer dosierbar ist, zudem die unangenehme Eigenschaft der Gangrän-Erzeugung aufweist. Das Tyramin wirkt für sich wohl blutdrucksteigernd, aber wenig erregend auf den Uterus, das Histamin zwar stark auf den Uterus, dagegen blutdrucksenkend. In dem Präparat „Tenosin“, das beide Basen enthält, wurde die Wirkung so ausbalanciert, daß praktisch keine Wirkung auf den Blutdruck und nur die starke Beeinflussung des Uterus zurückblieb. Die Mengen der Basen, die man im Mutterkorn nachweisen konnte, waren so gering, daß die englischen Autoren ihnen nicht die Bedeutung für die Gesamtwirkung des Mutterkorns beimaßen, die ihnen später zugeschrieben wurde. Die Untersuchungen von Dale, Laidlaw¹, Cloetta und Anderes² haben gezeigt, daß nur im großen Kreislauf der Blutdruck durch Histamingaben sinkt, im kleinen Kreislauf aber infolge der Gefäßkontraktion steigt. Nach Cloetta erwächst dem rechten Ventrikel durch die Kontraktion der Lungenarterien vermehrte Arbeit und es wird die Sauerstoffaufnahme stark eingeschränkt. Man sollte daher Histamin nicht zur Zusammenstellung der künstlichen Mutterkornersatzpräparate verwenden.

Die Versuche, ähnlich konstituierte Verbindungen mit weniger unerwünschten Nebenwirkungen zu erhalten, wurden hier noch stimuliert durch die Hoffnung, dabei auf natürliche Hormone zu stoßen, da man insbesondere im Hypophysenextrakt histaminartige Verbindungen vermutete. Nach Guggenheim³ ist die aktive Substanz der Hypophyse eine zusammengesetzte Verbindung. Sie könnte eventuell Histamin als Komponente enthalten (Abel und Nagayama⁴). Guggenheim vermutet in ihr einen acylierten Aminoalkohol. Die dem Adrenalin näher stehenden Basen I und II erwiesen sich als weit weniger aktiv.⁵

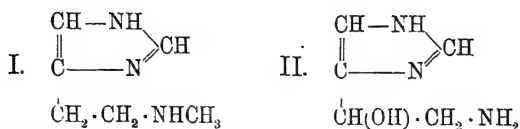
1) H. H. Dale u. P. P. Laidlaw, Journ. of Physiol. **41**. 318 (1910) — **43**. 182 (1912) — **52**. 355 (1919).

2) M. Cloetta u. E. Anderes, Archiv exp. Path. u. Pharm. **76**. 125 (1914).

3) M. Guggenheim, Biochem. Zeitschr. **65** 189 (1914). — Biogene Amine. S. 344.

4) J. J. Abel u. T. Nagayama, Journ. pharmac. exp. therap. **15**. 347 (1920).

5) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **99**. 2172 (1911) — **111**. 1103 (1917). — R. G. Fargher u. F. L. Pyman, ebd. **119**. 734 (1921).



Dimethylhistamin¹, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3$, kommt natürlich vor in den Extrakten des Riesenkieselschwammes (*Geodia gigas*). Goldsalz F. 198°.

Alkaloide der Jaborandiblätter. Pilocarpin.

Die Abkochungen der Blätter der südamerikanischen Pilocarpusarten (*Rutaceae*) dienten in Brasilien seit langem als schweißtreibende Mittel. In Europa wurden sie erst 1874 bekannt, der wirksame Bestandteil, das Pilocarpin, aber schon im darauffolgenden Jahre von Hardy isoliert. Das Pilocarpin ist ein seither besonders auch in der Ophthalmologie vielfach angewandtes Arzneimittel geblieben.

Hinsichtlich der in den Blättern vorhandenen Alkaloide herrscht keine vollkommene Klarheit. Dies ist einmal bedingt, weil ältere Untersucher offenbar zuweilen keine einheitlichen Substanzen beschrieben, dann aber auch, weil die verschiedenen Abarten der in den Handel gebrachten Droge nicht die gleichen Nebenbasen enthalten dürften. Alle enthalten aber bei einem Gesamtgehalt von meist weniger als 1 % Alkaloiden in der Hauptsache Pilocarpin. Eine isomere Base, Isopilocarpin, begleitet das Pilocarpin in den früher verwendeten Blättern von *Pilocarpus pennatifolius* und *P. Jaborandi*. Letztere enthalten ferner das Pilocarpidin. Die jetzt meist im Handel erscheinenden Jaborandiblätter von *P. microphyllus* enthalten außer den beiden isomeren Pilocarpinen ein gleichzeitig von Pyman² und von Léger und Roques³ aufgefundenes Alkaloid, das Pilosin (Carpilin). Die Konstitution dieser Basen ist völlig aufgeklärt. Über die anderen Basen: Jaborin, Pseudopilocarpin, Pseudojaborin, Jaborandin weiß man nichts Bestimmtes.⁴

Isolierung. Die feingepulverten Blätter werden mit 1 % Salzsäure enthaltendem Alkohol extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird mit Ammoniak genau neutralisiert, von abgeschiedenen Harzen befreit und nach Zusatz eines Überschusses von Ammoniak mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird dann abdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit verdünnter Salpetersäure neutralisiert. Durch Umkristallisation aus Alkohol können die so erhaltenen Nitrate von Pilocarpin und Isopilocarpin getrennt werden.

1) D. Ackermann, F. Holtz u. H. Reinwein, Zeitschr. f. Biol. **82**, 273 (1924).

2) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **101**, 2260 (1912).

3) Léger u. Roques, Compt. rend. de l'acad. **155**, 1088 (1912). — **156**, 1687 (1913).

4) Über eine venezuelanische Pilocarpusart, dort „Borrachera“ genannt, mit nur 0,25 % Rohalkaloiden berichten O. F. Black, J. W. Kelly und W. W. Stockberger, Amer. Journ. Pharm. **1923**, 4. — Pharmac. Journ. **110**, 134 (1923).

Da Pilocarpin und Pilocarpidin in Äther und Chloroform unlösliche Alkalisalze bilden, kann man diese Alkaloide von den übrigen trennen, indem man die Rohbasen in Natronlauge löst und mit einem dieser Lösungsmittel ausschüttelt. Im Rückstand können Pilocarpin und Pilocarpidin in Form der Chlorhydrate durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol getrennt werden.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Pilocarpin $C_{11}H_{16}N_2O_2$, kristallisiert in Nadeln, die schon bei 34° schmelzen. Man erhält es meist nur als Öl, das sich in Wasser und Alkohol leicht löst. Rechtsdrehend; $[\alpha]_D = +100, 5^\circ$, unter starkem Vakuum unter teilweiser Isomerisation flüchtig. Als einsäurige Base bildet es gut kristallisierende Salze, unter denen das Chlorhydrat, Prismen, F. 204° und das Nitrat, Prismen, F. 178° , für den medizinischen Gebrauch vorgezogen werden. Es löst sich in Alkalien unter Aufspaltung seines Laktorings und Bildung von Alkalisalzen.

Isopilocarpin kann leicht aus Pilocarpin durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge oder mittels Natriumäthylat in alkoholischer Lösung¹ erhalten werden. Auch durch Schmelzen des salzsauren Salzes. Beim weiteren Erhitzen entsteht daneben noch ein anderes Isomeres, das Metapilocarpin (Pinner). Nach Pinner² sollte die Bildung des Isopilocarpins mit einer Änderung der Struktur verbunden sein, während Jowett³ Stereoisomerie annahm. Neuerdings konnte W. Langenbeck⁴ beweisen, daß die beiden Verbindungen spiegelbildliche Isomerie (Enantiomerie) zeigen. E. Späth und E. Kunz⁵ konnten das gleiche Verhältnis für das Pilocarpidin und sein in gleicher Weise entstehendes Isomere, das Isopilocarpidin, das nicht natürlich vorkommt, aufstellen. Die am Isopilocarpin gefundenen Strukturverhältnisse gelten somit auch für das Pilocarpin selbst.

Isopilocarpin bildet ebenfalls einen schwer kristallisierbaren Sirup; rechtsdrehend, leicht löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Die Salze kristallisieren gut. Das Nitrat schmilzt bei 159° .

Pilocarpin wird durch die üblichen Alkaloidfällungsmittel gefällt. Die Farbenreaktionen sind wenig charakteristisch. Für forensische Zwecke eignet sich noch am besten diejenige von H. Helch⁶ (Blaufärbung einer mit Bichromat und Wasserstoffsuperoxyd versetzten Lösung des salzsauren Salzes; ähnliche Reaktionen geben Strychnin und Apomorphin). Charakte-

1) M. u. M. Polonowski, Bull. Soc. Chim. (4) **31**. 1314 (1922) — s. a. Dieselben, ebd. (4) **31**. 1027, 1185. 1201, 1204 (1922).

2) A. Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 1510, 2560 (1905).

3) Jowett, Journ. Chem. Soc. **83**. 438 (1903). — Proc. Chem. Soc. **21**. 172 (1905).

4) W. Langenbeck, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 2072 (1924).

5) E. Späth u. E. Kunz, ebd. **58**. 513 (1925).

6) H. Helch, Pharm. Post **35**. 289, 498 (1902). — **39**. 373 (1906). — s. a. L. Ekkert, Pharm. Zentralhalle **66**. 36 (1925).

ristisch ist für Pilocarpin das Pikrat, lange Nadeln, F. 147°, und die kristallisierenden Niederschläge mit andern Nitrophenolen.¹ Als Pikro-
lonat läßt es sich in den Jaborandiblättern gewichtsanalytisch bestimmen.²

Als physiologische Nachweismethode kann man die Pupillenverengung am isolierten Froschauge benützen. Nach Einlegen des Frosch-
auges in eine 1/2 %ige Atropinlösung ist Pilocarpin ohne Wirkung (Unter-
schied von Physostigmin). Umgekehrt hat nach Einlegen in Curarelösung
nur noch Pilocarpin, nicht Physostigmin verengende Wirkung.

Konstitution. Das Pilocarpin ist einige Zeit auf Grund der Unter-
suchungen von Hardy und Calmels³ für das Betain einer Pyridin-Milch-
säure gehalten wurden; ja die genannten Forscher glaubten das Pilocarpin
aus Pyridinmilchsäure und Trimethylamin (über das Bromderivat) syntheti-
siert zu haben. Dabei sollte sich zuerst das Pilocarpidin bilden, das durch
Methylierung weiter in Pilocarpin übergeführt worden sei. Die Unter-
suchungen von Pinner und Schwarz sowie Jowetts⁴ zeigten später,
daß das Pilocarpin ein Imidazolderivat sei und mit dem Pyridin überhaupt
nichts zu tun habe. Die Anschauungen von Hardy und Calmels stießen
deshalb auf Mißtrauen, weil Herzig und Meyer⁵ nur eine Methylgruppe
am Stickstoff fanden und weil weder Harnack⁶ noch Merck⁷ durch
Methylierung vom Pilocarpidin zum Pilocarpin gelangen konnten. Das Ver-
wandtschaftsverhältnis des Pilocarpidins zum Pilocarpin blieb daher noch
bis vor kurzem unklar. E. Späth und E. Kunz konnten aber jüngst zeigen,
daß sich die Methylierung des Pilocarpidins zum Pilocarpin doch durch-
führen lasse. Pilocarpidin ist also, wie schon vermutet worden war, die des-
CH₃-CH₂-CH-CH-CH₂-C-N-CH₃ Verbindung des Pilocarpins.⁸ Diesem

$$\begin{array}{c} \text{CO} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{N} \end{array}$$
selbst ist nach Jowett die neben-
stehende Konstitution zu geben.

1) Rosenthal u. Görner, Zeitschr. f. analyt. Chem. **49**. 340 (1910).

2) Matthes u. Rammstedt, Arch. d. Pharm. **245**. 131 (1907). — Weitere
quant. Bestimmungsmethoden s. Farr u. Wright, Zeitschr. f. anal. Chem. **46**. 474 (1907).
Über mikrochemischen Nachweis und Lokalisation in der Pflanze s. O. Tunmann und
R. Jenzer, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. **47**. 177 (1909). — **48**. 17. 1910.
— M. Elfstrand, Ber. d. pharm. Ges. **7**. 290 (1897). — G. Boelling, Dissert. Er-
langen 1900.

3) Hardy u. Calmels, Compt. rend. de l'acad. **102**. 1116, 1251, 1562 (1886). —
103. 277 (1886). — **105**. 68 (1887).

4) A. Pinner u. Schwarz, Ber. d. d. chem. Ges. **35**. 192, 2441 (1902). —
Jowett, Proc. Chem. Soc. **16**. 49 (1900). — **19**. 54 (1903). — **21**. 172 (1905). — Journ.
Chem. Soc. **77**. 493 (1900). — **83**. 438 (1903). — Pharm. Journ. (4) **9**. 91 (1899).

5) J. Herzig u. H. Meyer, Monatsh. f. Chem. **15**. 613 (1894). — **16**. 599 (1895).
— **18**. 379 (1897). — **19**. 56 (1898).

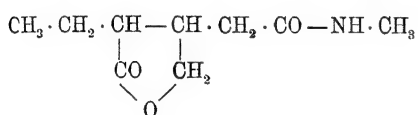
6) Harnack, Annal. d. Chem. **233**. 228 (1887).

7) E. Merck, Jahresberichte 1896 u. 1897.

8) Dies konnten gleichzeitig auch B. R. Burtles, Fr. L. Pyman und J. Roy-
lance zeigen, denn sie erhielten ebenfalls Pilocarpin bei der Methylierung von Pilo-
Winterstein-Trier, Alkaloide. 2. Aufl.

Charakteristisch für das Pilocarpin als Imidazolderivat ist ferner seine relative Beständigkeit gegen Chromsäure, welche nur bis zur eben genannten Pilocarpoessäure oxydiert, während Permanganat sowohl diese weiter oxydiert, als auch das intakte Molekül vollständig abzubauen vermag.

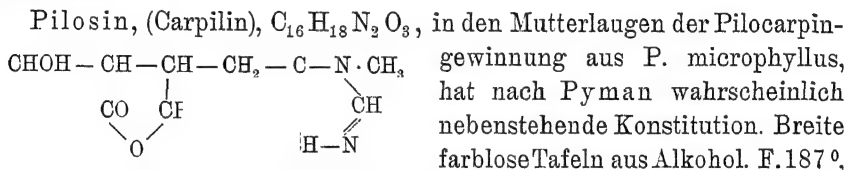
Isopilocarpin ist mit Pilocarpin strukturgleich wie W. Langenbeck (l. c.) gezeigt hat. Der Unterschied kann nur in der räumlichen Anordnung der Gruppen im stickstofffreien Anteil liegen. Die Methylierung liefert ungleiche Jodmethylate und die Oxydation isomere Homopilosäuren. Diese wurden durch Spaltung der Ozonide gewonnen. Ozon, unter möglichst milden Bedingungen einwirken gelassen, lagert sich an die dop-



pelt gebundenen C-Atome des Imidazolkerns. Die Zerlegung der Ozonide liefert zwei verschiedene Homopilosäuremethamide, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$, die

mit Säuren oder Alkali unter Abspaltung von Methylamin in die entsprechenden Homopilosäuren übergehen.¹

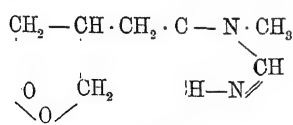
Pilocarpidin, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, ist eine flüssige Base, die leicht lösliche Salze bildet.



gewinnung aus *P. microphyllum*, hat nach Pyman wahrscheinlich nebenstehende Konstitution. Breite farblose Tafeln aus Alkohol. F. 187°,

$[\alpha]_D = +40^\circ$. Wenig löslich in kaltem Wasser und den gebräuchlichen Lösungsmitteln.

Es enthält wie Pilocarpin eine N-Methyl- und eine Lactongruppe, daneben aber eine alkoholische Hydroxylgruppe und einen Benzolkern. Beim Erhitzen mit Salpetersäure wird daher Benzoesäure gebildet, bei der Destillation mit Kalilauge Benzaldehyd. Daneben entsteht die Base Pilosinin, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, die dem Pilocarpin so ähnlich in Wirkung und Reaktionen ist, daß sie wie ein niederes Homologes desselben erscheint.



Pilosinin

Das Pilosin wäre dann: $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) - \text{R}$, wobei R den Rest des Pilosinins darstellt. Das Pilosinin liefert aber so leicht ein Anhydrid, daß Léger und Roques annehmen, die Hydroxylgruppe müsse einem tertiären

Alkohol angehören. Nach Pyman wäre das Anhydropilosin zu formulieren: $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{C} - \text{CH} -$

1) Bei der Bromierung und bei der Oxydation mit Chromsäure verhielt sich nach älteren Versuchen Isopilocarpin anders als Pilocarpin. Ersteres gab Monobrom-, letzteres Dibrompilocarpinsäuren; Isopilocarpin sollte mit Chromsäure vollkommen zerstört werden.

Das Pilocarpin ist wenig giftig und hat nicht die sekretfördernde Wirkung des Pilocarpins (Léger u. Roques).

Physiologische Wirkung. Das Pilocarpin bietet eines der ausgesprochensten Beispiele eines Systemgifts. Es ist ein Erregungsmittel für alle parasympathischen Nerven. Die Parallelität der Wirkung mit elektrischer Reizung parasympathischer Fasern (parasympathomimetische Wirkung) geht so weit, daß man sogar dort auf solche parasympathische Fasern schließt, wo sie anatomisch nicht nachweisbar sind, Pilocarpin aber eine ausgesprochene Anregung hervorruft. Dies ist für die auffallendste Wirkung des Pilocarpins der Fall. Wie einleitend bemerkt wurde, wird der Blätterabsud in der Heimat der Pflanze als schweißtreibendes Mittel benützt. Gerade aber bei den Hautdrüsen läßt sich anatomisch eine parasympathische Innervation nicht feststellen. Allerdings ist daneben auch eine erregende Wirkung auf die nervösen Zentralorgane zu beachten. Nach Luchsinger (1876) werden spinale Schweißzentren durch Pilocarpin wie durch Eserin und Nicotin erregt. Überhaupt zeigt das Pilocarpin weitgehende pharmakologische Verwandtschaft mit diesen Alkaloiden, mehr noch mit dem Muscarin.

Im antagonistischen Verhältnis zum Pilocarpin und den eben genannten parasympathisch erregenden Mitteln stehen einerseits die parasympathisch lähmenden Gifte, deren markantester Vertreter das Atropin ist und die sympathischen Erregungsstoffe, die im Adrenalin den am sichersten wirksamen und am meisten studierten Vertreter besitzen. Der Antagonismus des Adrenalins kommt daher, daß an den allermeisten Organen der sympathischen eine entgegenwirkende parasympathische Innervation gegenübersteht.

Bei den Schweiß- und Speicheldrüsen liegen die Verhältnisse aber etwas weniger einfach. Auch Adrenalin fördert die Speichelsekretion (s. S. 132). Dies wird so erklärt, daß die Speicheldrüse keines hemmenden Apparates bedarf und daher beide Innervationen erregend sich auswirken dürfen. Gegenüber dem geringen und zähen Speichel der Sympathikusreizung erzeugen die Alkaloide der Pilocarpingruppe den dünnflüssigen, reichlich fließenden sogenannten Chordaspeichel, der identisch ist mit jenem, der durch Reizung der Chorda tympani gebildet wird. Diese parasympathische Sekretion wird auch allein durch Atropin schon in mäßigen Dosen gehemmt.

Auch die Schweißsekretion, die nur auf Reize hin funktioniert, kann einer ständigen hemmenden Kontrolle entbehren. Hier ist aber nur bekannt, daß es unter gewissen Umständen auch mit sympathomimetischen Giften (Adrenalin, Dieden 1916) gelingt, Schweißbildung zu erzwingen, nichts aber über qualitative Unterschiede.

Schon Gaben von 0,01 g Pilocarpin subcutan verursachen eine etwa zwei Stunden andauernde, äußerst starke Absonderung von Schweiß und

Speichel. Die Menge des Schweißes kann 1—1½ kg, auch noch mehr betragen. Die Speichelmenge beträgt etwa $\frac{3}{4}$ kg. Gleichzeitig wird auch die Sekretion anderer Drüsen erhöht. (Tränen-, Tracheal-, Bronchialdrüsen). Auf die Milchsekretion ist Pilocarpin ohne Einfluß. Gering ist auch die Einwirkung auf die Nieren und die Harnabsonderung. Durch die großen Flüssigkeitsverluste infolge des Schwitzens wird die Harnmenge herabgesetzt. Die Nierentätigkeit selbst wird anfangs gesteigert; nach Cow (1912) dürfte Pilocarpin durch Förderung der Peristaltik der Harnleiter etwas diuretisch wirken können.

Stark erregt werden die Magen- und Darmperistaltik; es kann daher leicht zu Erbrechen oder zu Durchfällen kommen, selbst ohne oder bei geringer Überschreitung der therapeutischen Dosen. Sonst ist das Pilocarpin ein verhältnismäßig harmloses Alkaloid, im Gegensatz zu den sehr giftigen Alkaloiden der gleichen Gruppe, von denen das Physostigmin (Eserin) zwar viel in der Therapie benützt, dort wo es möglich ist, aber gern durch Pilocarpin ersetzt wird (s. unten).

Bei größeren Dosen tritt Lähmung des Atmungszentrums und der Gefäßnervenzentren ein; so kann es nach anfänglicher zentraler Erregung zu Kollapserscheinungen kommen. Tödliche Vergiftungen scheinen aber beim Menschen nicht beobachtet worden zu sein. Mit Ausnahme dieser Wirkungen auf das Zentralnervensystem sind alle schon genannten und noch zu nennenden peripherer Art.

Dies läßt sich besonders am Auge demonstrieren. Hier werden die Endigungen des parasympathischen Oculomotorius erregt, sowohl jene, die den Sphingter der Iris beherrschen, wie jene des Ciliarmuskels. Als Resultat erscheint Myosis und Akkomodationskrampf. Die Verengung der Pupille tritt auch ein, wenn die Verbindung mit dem Ganglion ciliare und dem zentralen Ursprung des Oculomotorius zerschnitten wird. Pilocarpin erleichtert auch den Abfluß des Kammerwassers und damit die Herabsetzung des intraokulären Drucks, ganz ähnlich wie Physostigmin.

Auch die Herzwirkung des Pilocarpins ist eine rein periphere. Es handelt sich wie beim Muscarin um eine Vagusreizung, die bei größeren Gaben das Herz in Diastole stillstellt; sie tritt auch bei Durchschneidung des Vagus auf. Sehr kleine Gaben, wie 0,002 g, erzeugen bei den meisten Personen erst Pulsbeschleunigung. Verwendet man statt des reinen Pilocarpins, die Blätterextrakte oder unreine Alkaloidpräparate, so treten diese Erscheinungen, die alle durch Atropin antagonistisch beeinflusst werden, nicht so klar zum Vorschein, weil eine atropinähnlich-wirkende Nebenbase oder ein Zersetzungsprodukt (Jaborin?)¹ entgegenwirkt. Die Verhältnisse liegen also ganz ähnlich wie bei Fliegenpilzpräparaten.

1) Nach Jowett u. Marshall besteht „Jaborin“ größtenteils aus Pilocarpin, Isopilocarpin und Pilocarpidin. Vielleicht enthält das „Jaborin“ noch eine mydriatisch wirksame Nebenbase.

Die therapeutische Anwendung des Pilocarpins umfaßt neben zahlreichen gelegentlichen Indikationen, besonders die Ophthalmologie, den Wasserentzug bei Nierenkrankheiten, Urämie, Ödeme bei Herzkrankheiten, Beri-Beri. In der Gynäkologie ist es nur mit großer Vorsicht zu verwerthen. Es ist wie das Nicotin (Tabak) ein Abortivmittel. Der Uterus wird sehr stark erregt; für Schwangere ist Pilocarpin daher kontraindiziert.

Als allgemeines Antidot in Vergiftungsfällen kommt Atropin (subcutan) in erster Linie in Frage.

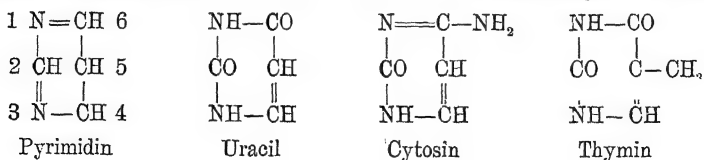
Über die Beziehungen zwischen Wirkung und chemischer Konstitution ist beim Pilocarpin wenig bekannt. Nach Marshall¹ ist Isopilocarpin im gleichem Sinne, aber 6–20 mal schwächer wirksam als Pilocarpin und Pilocarpidin noch viel weniger wirksam. Durch die Aufspaltung der Lactonbindung wird auch Pilocarpin (wie alle Basen mit freien Carboxylgruppen) unwirksam.

Den wirksamen Anteil des Moleküls wird man vornehmlich im Imidazolrest zu suchen haben. Nach A. Oswald² bewirkt Imidazol beim Kalt- und Warmblütler gesteigerte motorische Erregbarkeit, Muskelzittern und krampfartige Zuckungen. Es erregt den Uterus, die Darmwand, scheint also auch parasymphatisch innervierte Muskeln zu beherrschen. Seine Wirkung ist geringer als jene des Histamins, qualitativ diesem aber näherstehend, als dem Pilocarpin. Es wirkt auch nicht auf die Pupille. Im Methylimidazol³ ist die Wirkung des Imidazols verstärkt; es wirkt mydriatisch, was vielleicht im Hinblick auf atropinartig wirksame Nebenbasen der Jaborandiblätter bemerkenswert ist.

Irgendeine wesentliche konstitutionelle Gemeinschaft zwischen den Hauptvertretern der parasymphatischen Reizgifte (Muscarin, Pilocarpin, Eserin, Nicotin) ist nicht zu erkennen. Chemisch-konstitutive Vorstellungen über die Ursache des elektiven Verhaltens sind daher auch in dieser Reihe kaum begründbar.

Pyrimidinderivate

Auch der Grundkörper dieser Gruppe, das Pyrimidin ist kein Naturprodukt. Wie die nachstehenden Formelbilder zeigen, sind erst die natürlichen Pyrimidinderivate als Harnstoffabkömmlinge zu betrachten.



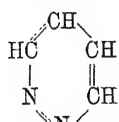
1) C. Marshall, Journ. of Physiol. **31**. 120 (1904).

2) A. Oswald, Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung. S. 621 (1924) s. a. H. Auvermann, Arch. exp. Path. u. Pharm. **84**. 155 (1918).

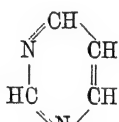
3) H. Schulz u. J. N. Mayer, ebd. **16**. 256 (1883).

Uracil, Cytosin und Thymin sind Spaltungsprodukte von Nucleinsäuren und daher von allgemeinem physiologischem Interesse.

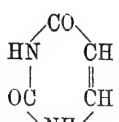
Von den drei theoretisch möglichen Grundkörpern, die zwei Stickstoffatome im Sechsring tragen, ist das o-Diazin oder Pyridazin, eine pyridinähnliche Flüssigkeit, von welcher sich keine Alkaloide ableiten lassen. Das m-Diazin oder Pyrimidin bildet eine narkotisch riechende, faserige Kristallmasse. F. 22°, Kp 124°. Vom p-Diazin oder Pyrazin (Aldin) selbst leiten sich auch keine natürlichen Basen ab, vielleicht aber vom Hydrierungsprodukt, dem Piperazin.¹ Die Diketopiperazine sind Anhydrierungsprodukte von Aminosäuren, die nach neueren Anschauungen über die Struktur der Eiweißstoffe in diesen vorgebildet sein sollen (s. S. 152).



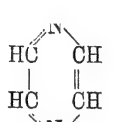
Pyridazin



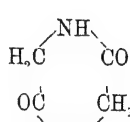
Pyrimidin



Uracil



Pyrazin



Diketopiperazin

Uracil, $C_4H_4N_2O_2$, (Ascoli 1900), frei im Mutterkorn², an Ribose gebunden (Uridin) in der Hefe- und andern Nucleinsäuren. Weiße Nadeln; zersetzt sich bei 338°.

Cytosin, $C_4H_5N_3O$, (Kossel u. Neumann, 1894), Spaltungsprodukt des Cytidins, bzw. der Nucleinsäuren (Weizen, Hefe). Perlmutterglänzende Blättchen mit 1 Mol. H_2O . Zersetzt sich gegen 320°. In Wasser wenig löslich. Durch Fäulnis geht es in Uracil über (Iwatsura u. Masaji, 1923).

Thymin, $C_5H_6N_2O_2$, 5-Methyluracil (Kossel u. Neumann, 1893), Spaltungsprodukt der Nucleinsäuren vom Typus der Thymusnucleinsäure. Das Vorkommen im Pflanzenreich ist unsicher. Blättchen oder Nadeln. Schwer löslich in Wasser. Schmeckt bitter, reagiert neutral.

Divicin, $C_4H_6N_4O_2$, Spaltungsprodukt des von Ritthausen (1870) entdeckten Wickenglukosids Vicin. Nach Levene³ ist es ein 4,6-Dioxy-2,5-diaminopyrimidin, nach Johnson und Johns⁴, sowie E. Fischer⁵ sollte es ein Stereoisomeres des von Traube dargestellten 2,6-Dioxy-4,5-diaminopyrimidins sein. Mit Salpetersäure soll es nach Ritthausen in Allantoin übergehen(?).

Alloxanthin, $C_8H_6N_4O_8 + 2H_2O$, Spaltungsprodukt des Convicins, welches das Vicin begleitet. Es kann erhalten werden durch Vereini-

1) Die Base Spermin (s. S. 94) wurde einige Zeit für identisch mit Piperazin gehalten.

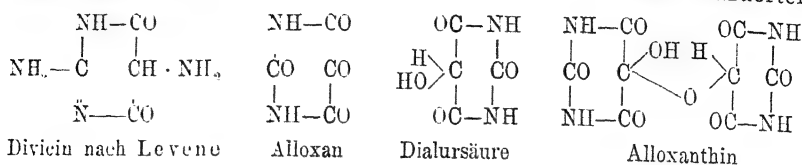
2) R. Engeland u. Fr. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **24**. 589 (1910).

3) P. A. Levene, Journ. of Biol. Chem. **18**. 305 (1914). — Levene u. Senior, ebd. **25**. 607 (1916).

4) Johnson u. Johns, Journ. Americ. Chem. Soc. **36**. 545 (1914).

5) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 2611 (1914).

gung von Alloxan, $C_4H_2N_2O_1$, mit Dialursäure, $C_4H_1N_2O_4$, auch durch Oxydation von Dialursäure bzw. Reduktion von Alloxan. Nach Richter¹ ist dem Alloxanthin die Formel eines dialursäuren Alloxans zuzuerteilen.



Nach L. B. Mendel und Myers² haben Thymin, Cytosin und Uracil keine toxische Wirkung. Sie erzeugen auch keine Diurese. Ein beträchtlicher Teil wird unverändert im Harn ausgeschieden. Levene³ fand Thymin diuretisch wirksam. Synthetische Aminoxyypyrimidine waren giftig.⁴

Purinderivate

Zu den natürlichen Purinbasen können wir vier Gruppen von Verbindungen rechnen:

1. Guanin und Adenin. Es sind dies „Bausteine“ der Nucleinsäuren.
2. Xanthin und Hypoxanthin. Produkte des hydrolytischen Abbaus der beiden vorigen, somit sekundäre Spaltungsprodukte von Nucleinsäuren und von allgemeiner Verbreitung in der Organismenwelt wie die Muttersubstanzen.
3. Methylderivate des Xanthins. Caffein, Theobromin und Theophyllin. Nach allgemeinem Brauch, ihrer pharmakologischen Wirkung wegen, zu den echten Alkaloiden gezählt, obwohl als einfache Methylierungsprodukte von allgemeinen Zellstoffwechselprodukten gleich den Betainen nicht streng spezifisch (Caffein).
4. Stoffwechselprodukte der Purinbasen im tierischen Organismus. Hierher sind mehrere methylierte Xanthine zu rechnen, ferner die Harnsäure. Die Harnsäure ist als ausgesprochene Säure, die zudem nur im Tierkörper auftritt⁵ hier nur als Ausgangsmaterial für die Konstitutionsermittlung der andern Purinderivate und deren Synthese zu behandeln.

In den Nucleinsäuren sind Guanin und Adenin mit einer Pentose (Ribose) zu sogenannten Nucleosiden vereinigt. Eines dieser Nucleoside

1) Richter, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 2155 (1911). — Andere Formeln siehe Piloty und Finckh, Annal. d. Chem. **333**, 22 (1904). — Willstätter und Piccard, Ber. d. d. chem. Ges. **41**, 1464 (1908).

2) L. B. Mendel u. Myers, Amer. Journ. Physiol. **26**, 77 (1910).

3) P. A. Levene, Biochem. Zeitschr. **4**, 316 (1907).

4) H. Stendel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 287 (1910).

5) K. Sugiura, Journ. Biol. Chem. **36**, 191 (1918), gibt auch Harnsäure im wässrigen und alkoholischen Möhren-Extrakt an.

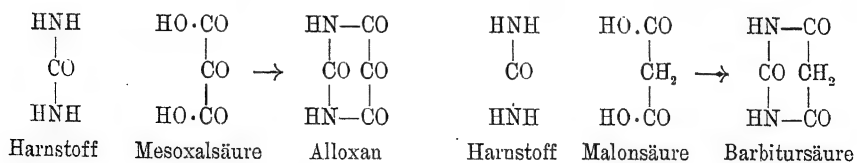
war schon lange unter dem Namen Vernin als Pflanzenbase bekannt. Auch die Pyrimidinbasen sind in ähnlicher Bindung in den Nucleinsäuren vorhanden.

Man muß damit rechnen, solchen Nucleosiden gelegentlich in pflanzlichen oder tierischen Organen zu begegnen; sie sollen daher hier im Zusammenhang behandelt werden. Wir besprechen zunächst die Chemie der Purinderivate und der vier verbreiteten Purinbasen, dann die Nucleoside, hierauf die methylierten Xanthine und Alkaloide der Caffeingruppe.

Die Nucleinbasen der Puringruppe. — Chemie der Harnsäure-derivate¹

Die Harnsäure wurde 1776 von Scheele entdeckt. Sie ist aus Schlangensexkrementen und aus Guano zugänglich und bildete das Ausgangsmaterial der berühmten Arbeiten von Liebig und Wöhler (1838), die zur Entdeckung einer Reihe interessanter Abbauprodukte führten, von denen hier genannt seien: Alloxan, Alloxanthin, Dialursäure (s. o.). Im Laboratorium Liebigs setzte A. Schlieper die Untersuchung von Alloxan (1845) fort und übergab später seine Präparate an A. v. Baeyer (1858). Dieser erhielt (1860) aus dem Uramil (Amidobarbitursäure, auch schon von Liebig und Wöhler entdeckt) durch Kochen mit cyansaurem Kali die Pseudoharnsäure, die später E. Fischer und L. Ach durch Erhitzen mit Oxalsäure in Harnsäure umwandeln konnten (s. u.).

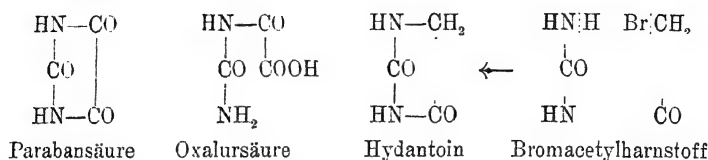
Die Beziehungen der Harnsäure zum Harnstoff waren schon 1828 von Wöhler erkannt worden, der bei der trockenen Destillation derselben Harnstoff neben Cyansäure erhielt. Beim Behandeln der Harnsäure mit Salpetersäure entsteht Alloxan, das Gerhardt (1853) als Mesoxalsäurederivat des Harnstoffs erkannte. Die von A. v. Baeyer (1864) entdeckte Barbitursäure wurde als Malonylharnstoff erkannt und die Beziehungen der zahlreichen Derivate des Harnsäureabbaus zu diesen beiden Harnstoffabkömmlingen (Ureiden) festgestellt. Der neuen Strukturtheorie entsprechend, gab Strecker (1868) diesen Verbindungen die jetzt üblichen Konstitutionsformeln.



Die Einwirkung mäßig konzentrierter warmer Salpetersäure auf Harnsäure führt zu Paraban- und Oxalursäure, durch Reduktion von

¹) E. Fischer, Synthesen in der Puringruppe. Ber. d. d. chem. Ges. **32**. 435 (1899). Untersuchungen in der Puringruppe 1907.

Allantoin erhielt v. Baeyer Hydantoin (s. o.). Das Hydantoin wurde die erste Verbindung, deren Konstitution durch die Synthese bestätigt werden konnte. Aus Harnstoff und Bromacetyl bromid wurde Bromacetylharnstoff gewonnen, der unter der Einwirkung von Ammoniak Glykolyharnstoff (Hydantoin) lieferte.



Dieser Synthese folgte dann jene der Parabansäure (1873), des Allantoins und der Barbitursäure (1879) durch E. Grimaux, von Harnstoff ausgehend. Die erste Synthese der Harnsäure wird gewöhnlich Horbaczewski zugeschrieben, der 1882 durch Zusammenschmelzen von Glykokoll und Harnstoff sie erhalten haben soll. Horbaczewskis Versuche basierten auf der von Strecker beobachteten Tatsache, daß die Harnsäure beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak gebe. Kürzlich konnten aber R. Behrend und E. Hoffmann¹ zeigen, daß zwar mit Glykokoll keine Substanz entstehe, welche die Murexidprobe gebe, anderseits aber die Angabe Horbaczewskis zu Recht bestehe, daß beim Verschmelzen von Harnstoff mit Trichlormilchsäureamid Harnsäure gebildet werde.²

Diese Art Synthesen konnten zu keinem bestimmten Bild der Harnsäurekonstitution führen. Dieselbe blieb strittig, bis es gelang auf Grund der von Medicus³ zuerst angegebenen Konstitutionsformel das Harnsäuremolekül systematisch aufzubauen. Solche Synthesen gelangen R. Behrend und O. Roosen⁴, E. Fischer und L. Ach⁵, W. Traube.⁶ Analoge Methoden wurden für die wissenschaftliche und auch die technische Synthese der Purinbasen herangezogen.

Behrend und Roosen kondensierten Harnstoff und Acetessigester zu Methyluracil. Dieses wurde mit Salpetersäure über Nitrouracilcarbonensäure zu Nitrouracil oxydiert, dieses über das Amid in Oxyuracil (Isobarbitursäure) übergeführt und durch Oxydation mit Bromwasser in Dioxyuracil (Isodialursäure). Die Kondensation mit Harnstoff führte letztere Verbindung in Harnsäure über:

1) R. Behrend u. E. Hoffmann, *Annal. d. Chem.* **441**. 215 (1925).

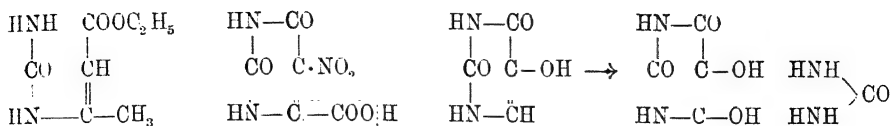
2) J. Horbaczewski, *Monatsh. f. Chem.* **8**. 201 (1887).

3) Medicus, *Annal. d. Chem.* **175**. 230 (1875).

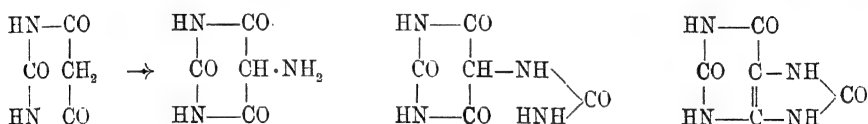
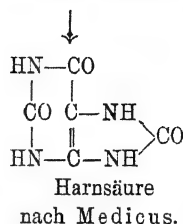
4) R. Behrend u. O. Roosen, *ebd.* **251**. 235 (1889).

5) L. Ach u. E. Fischer, *Ber. d. d. chem. Ges.* **28**. 2473 (1895). — E. Fischer, *ebd.* **30**. 559 (1897).

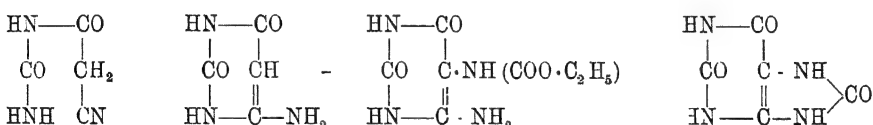
6) W. Traube, *ebd.* **33**. 3035 (1900).



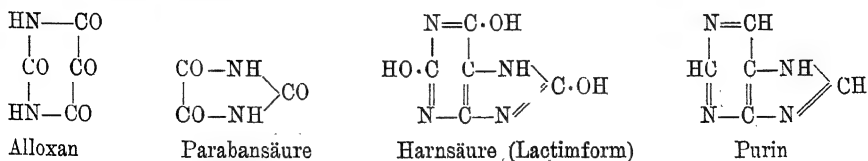
Nach E. Fischer und L. Ach geht man von der Barbitursäure aus, die aus Harnstoff mit Malonsäure durch Kondensation mit Phosphoroxychlorid entsteht. Mit salpetriger Säure entsteht die Isonitrosoverbindung (Violursäure), die zu Aminobarbitursäure (Uramil) reduziert wird und mit cyansaurem Kali in Pseudoharnsäure übergeführt werden kann. Letztere läßt sich mit Oxalsäure oder Salzsäure erwärmt zu Harnsäure umwandeln:



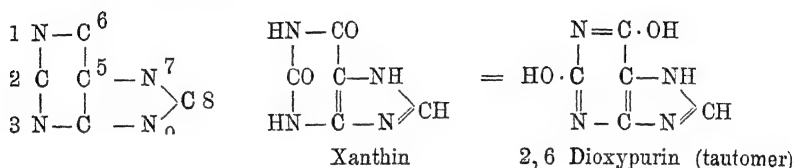
Nach W. Traube: Harnstoff und Cyanessigsäure erhitzt gibt Cyanacetylharnstoff. Mit Kalilauge entsteht das isomere Amidouracil, das auch dem Uramil isomer ist und welches über die Isonitrosoverbindung in das 4,5-Diaminouracil übergeführt werden kann. Mit Chlorkohlensäureester entsteht ein Urethan, das beim Erhitzen seiner Natriumverbindung auf 180—190° unter Abspaltung von Alkohol zu Harnsäure kondensiert.



Die hier angegebenen Konstitutionsformeln zeigen die Harnsäure und ihre Derivate in der sogenannten Lactam-Form. Hier treten die Harnstoffkomplexe deutlicher hervor, als in der Lactim-Form. Das Verhalten der Purinkörper entspricht auch der Lactam-Formulierung besser. Die Bildung von Alloxan und von Parabansäure mit kalter bzw. warmer Salpetersäure kommt bei dieser Formulierung klar zum Ausdruck. Andererseits wird die Reduktion der Harnsäure zum sauerstofffreien Grundkörper, dem Purin, deutlicher veranschaulicht aus ihrer Lactim-Form, in welcher sie als eine Trihydroxyverbindung erscheint.



Die Gewinnung des von E. Fischer Purin genannten Grundkörpers der Harnsäuregruppe gelang diesem Forscher¹ im Jahre 1897 durch Ersatz der Hydroxylgruppen des Trioxypurins (Harnsäure) durch Chlor und Reduktion des Chlorderivats. Dabei entsteht erst die 2,6-Dichlorverbindung und erst bei andauerndem Erhitzen mit Phosphoroxychlorid das Trichlorpurin. Dieses gibt mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium 2,6-Dijodpurin. Die Hydrolyse letztgenannter Verbindung mit Salzsäure führt zum 2,6-Dioxypurin oder Xanthin, die Reduktion mit Zinkstaub und kochendem Wasser aber zum Purin.²



Xanthin, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$, die Muttersubstanz der Purinalkaloide, ist schon 1817 von Marcet in Harnsteinen gefunden und Xanthoxyd genannt worden, wegen des gelbgefärbten Rückstands, den es beim Eindampfen mit Salpetersäure hinterläßt. Der Name Xanthin stammt von Gmelin. Es ist ein Abbauprodukt des Guanins und entsteht aus diesem unter der Einwirkung des Enzyms Guanase. In kleinen Mengen wurde es in tierischen Organen, im Harn, in den Fäces, im Guano gefunden; in der Hefe, in Pilzextrakten, in Keimpflanzen, Teeblättern, Rübensaft.³

Xanthin bildet ein farbloses, amorphes Pulver, das sich in Wasser kaum, auch in heißem Wasser sehr wenig löst. Es kann auch in mikroskopischen Blättchen kristallisiert erhalten werden mit 1 Mol. Wasser. Es löst sich in Säuren und Alkalien zu leicht hydrolysierbaren Salzen.

Die Konstitution des Xanthins ergibt sich aus der oxydativen Spaltung zu Alloxan und Harnstoff; aus der Bildung bei der Einwirkung von

1) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 2220 (1897). — **31**. 2550 (1898).

2) Das Purin bildet farblose, in Wasser leicht lösliche Kristalle. F. 212° . Bildet nicht nur mit Säuren, sondern auch mit Basen Salze. Der Name ist gebildet aus purum und uricum.

3) Die vier Purinbasen, die hier beschrieben werden, sind wahrscheinlich in kleinen Mengen allgemein verbreitet in Extrakten pflanzlicher und tierischer Organe. Doch gelingt nur ausnahmsweise oder bei Verarbeitung größerer Mengen die Identifizierung der einzelnen Bestandteile der sogenannten „Alloxurbasen“-Fraktion. Die Bezeichnung Alloxurbasen ist 1895 von A. Kossel und M. Krüger für die jetzt meist Purinbasen oder Purinkörper genannten Verbindungen vorgeschlagen worden. Diese Bezeichnung (von Alloxan und Urea) soll andeuten, daß es sich um Verbindungen handelt, die neben einem Alloxan- einen Harnstoffkern enthalten. Wir behalten diesen Namen für die Charakterisierung der analytischen Gruppe bei.

salpetriger Säure auf Guanin; aus der Synthese. Aus der Harnsäure kann es über Trichlorpurin gewonnen werden, entweder nach der oben beschriebenen Methode oder durch Erhitzen des Trichlorpurins mit Natriumalkoholat und Reduktion des dabei gebildeten 2,6-Diäthoxy-8-chlorpurins mit Jodwasserstoffsäure, wobei die Äthoxygruppen verseift werden. Nach W. Traube erhält man Xanthin, wenn man das analog der Harnsäuresynthese dargestellte Diamid (4,5-Diaminouracil) statt mit einem Kohlen säurederivat mit Ameisensäure kondensiert.

Guanin, $C_5H_5N_5O$, 2-Amino-6-oxypurin, wurde 1844 von Unger aus dem Peruguano gewonnen. Es findet sich frei in Keimpflanzen (Kürbis, Leguminosen), Gräsern, Zuckerrohr; in der Hefe, in tierischen Organen, besonders in den Muskeln kranker Schweine (Guaningicht), als glänzender Kristallbelag der Fischschuppen. Es ist ein Hauptbestandteil der Exkremente der Spinnen. Es ist ein Spaltungsprodukt des Vernins und damit der Nucleinsäuren; in dieser Form ein allgemeiner Zellbestandteil.

Guanin wird gewöhnlich als farbloses amorphes Pulver erhalten, das sich in Wasser, Alkohol und Äther nicht löst, schwer in Ammoniak, leichter in Säuren und Alkalien. Die entstehenden Salze werden aber schon meist durch Wasser wieder zerlegt.

Außer durch salpetrige Säure und Guanase wird es auch durch Kochen mit starker Salzsäure¹ in Xanthin übergeführt. Mit Salzsäure und Kaliumchlorat oxydiert entsteht Guanidin, Kohlensäure und Parabansäure. Es kann nach der Traube'schen Synthese aufgebaut werden, wenn man statt vom Harnstoff, vom Guanidin ausgeht und im übrigen wie bei der Xanthinsynthese verfährt.²

Adenin, $C_5H_5N_5$, 6-Aminopurin, wurde 1885 von A. Kossel in der Pankreasdrüse entdeckt. Es ist ein ständiges Spaltungsprodukt der zusammengesetzten Nucleinsäuren. Es wurde häufig auch in freiem Zustand gefunden. In Keimpflanzen ist es durch Hypoxanthin ersetzt. Yoshimura³ fand es in Blättern und Blüten von *Chrysanthemum sinense*, in Blättern und Blüten von *Chrysanthemum coronarium* und von *Artemisia vulgaris* var. *indica*, Reiskleie; früher schon nachgewiesen in Tee- und Maulbeerblättern, in Pilzextrakten, Bambusschößlingen, Rübensaft, reichlich in der Melasse.⁴

1) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 805 (1910).

2) W. Traube, ebd. **33**. 1371 (1900). — Synthese von E. Fischer s. ebd. **30**. 2226 (1897).

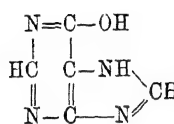
3) K. Yoshimura, Zeitschr. f. physiol. Chem. **88**. 334 (1913).

4) Ein Methyladenin, $C_6H_7N_5$, das in Form des Pikrats und Sulfats analysiert wurde, geben D. Aekermann, F. Holtz und H. Reinwein [Zeitschr. f. Biol. **82**. 278 (1924)] für den Riesenkieselschwamm (*Geodia gigas*) an.

Adenin kristallisiert mit drei Molekülen Wasser in langen Nadeln; es sublimiert bei 220° unzersetzt, beginnt sich bei 250° zu zersetzen und schmilzt unter Zersetzung beim raschen Erhitzen zwischen 360 bis 365° . Schwer löslich kaltem, leicht in heißem Wasser; schwer in Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform. Die Lösungen reagieren neutral. Es verbindet sich mit Säuren, Basen und Salzen.

Synthese nach E. Fischer¹ aus Trichlorpurin und Amoniak die 6-Amino-2,8-dichlorpurin liefern und Reduktion mit Jodwasserstoff.

Einwirkung von salpetriger Säure oder des Enzyms Adenase auf



Adenin führt zu Hypoxanthin (Sarkin), $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}$, entdeckt 1850 von Scherer in der Milz. Es ist in vielen tierischen Organen und in Pflanzensamen, Malzkeimlingen, Rübensaft nachgewiesen worden. Es entsteht wie das Xanthin immer erst sekundär beim hydrolytischen Abbau von Nucleinsäuren und zwar aus dem Adenin.

Es bildet mikroskopische Nadeln, die sich bei 150° zersetzen ohne zu schmelzen. In kaltem Wasser sehr schwer löslich, leichter in heißem. Kaum löslich in Alkohol; leicht in Alkalien und Säuren. Es ist eine amphotere Verbindung, die als zweibasische Säure und einsäurige Base zum Teil gut kristallisierende Verbindungen bildet.

Hypoxanthin ist nach verwandten Methoden wie die vorigen Purinbasen synthetisiert worden.²

Nucleoside

Im Jahre 1871 beschrieb Weidel eine aus Fleischextrakt gewonnene Substanz, die er Carnin nannte. Sie wurde später auch in der Hefe und in der Zuckerrübe konstatiert, zeigt sich also in allen Reichen der Organismen. Haiser und Wenzel³ fanden aber vor einigen Jahren, daß die Substanz nicht einheitlich sei, sondern aus einem Gemisch von Hypoxanthin und Hypoxanthinpentosid bestehe. Letztere Verbindung erhielt den Namen Inosin, da sie sich als das Produkt des partiellen Abbaues der Inosinsäure erwies, die schon von Liebig (1847) aus dem Fleische gewonnen worden war.

Das am längsten bekannte und wiederholt in Pflanzen im freien Zustand gefundene Nucleosid ist das Vernin, von E. Schulze und Bosshard 1885 zuerst in jungen Pflanzen der Futterwicke entdeckt. Levene und Jacobs⁴ erhielten bei der partiellen Hydrolyse von Nucleinsäuren das Guanosin, dessen Identität mit dem Vernin von E. Schulze

1) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 2226 (1897).

2) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 2226 (1897) — W. Traube, Annal. d. Chem. **331**. 64 (1904).

3) Haiser u. Wenzel, Monatsh. f. Chem. **29**. 157 (1908). — **30**. 147. 377 (1909).

4) P. A. Levene u. Jacobs, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 2102. 3247 (1909).

und Trier¹ gezeigt wurde. Levene und seine Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Nucleinsäuren vom Typus der Hefenucleinsäure nur die Pentose Ribose als Zuckerkomponente enthalten; sie stellten dann auch die anderen Nucleoside aus den Nucleinsäuren dar. Auch natürliche Nucleoside mit Hexosen sind gefunden worden, deren Zusammenhang mit den sogenannten echten Nucleinsäuren kaum zu bezweifeln ist; doch sind hierüber speziell auf pflanzenchemischem Gebiete die Erfahrungen noch ganz spärlich.

Außer dem Vernin sind keine weiteren Nucleoside in Pflanzen frei angetroffen worden, doch sind sie unzweifelhaft als zusammengesetzte Glieder der Zellkernproteine von allgemeiner Verbreitung. Über ähnliche Verbindungen siehe die im Anhang zu den Nucleosiden genannten Vicine.

Pyrimidinnucleoside. Cytidin, Cytosin-d-Ribose, $C_9H_{13}N_3O_5$, Nadeln aus Alkohol. F. 230° (unter Zersetzung). Rechtsdrehend.

Uridin, Uracil-d-Ribose, $C_9H_{13}N_2O_6$, große Kristalle aus Alkohol. F. 165°.

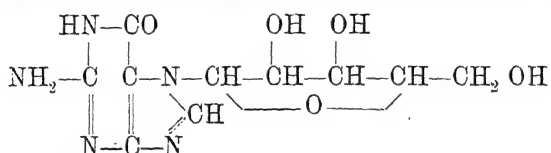
Über die Verbindung des Zuckerrestes mit der Pyrimidinbase ist das letzte Wort noch nicht gesprochen. Diese ist in den Nucleinsäuren und in diesen Nucleosiden gegen hydrolytische Einflüsse wie Enzyme oder verdünnte Säuren ungemein widerstandsfähig. Man hat daher immer wieder gezweifelt, ob die beim Abbau der Nucleinsäuren nachgewiesenen Pyrimidine im Nucleinsäuremolekül präexistieren oder erst bei der unter dem Einfluß energischer Agentien erfolgenden Loslösung sekundär gebildet werden. Es wird jetzt die Präexistenz der Pyrimidinbasen als bewiesen betrachtet. Es haben aber Levene und La Forge² sowie Johnson und Chernoff³ als Erklärung für dieses Verhalten angenommen, daß der Zuckerrest an die Pyrimidinbase mit Kohlenstoff an Kohlenstoff gebunden sei. Und zwar sollte die Stelle 4 oder 5 des Pyrimidinsechsrings hierfür in Betracht kommen. In diesem Falle könnte man von einer Präexistenz der Pyrimidinbasen eigentlich nicht reden, denn solche Verbindungen wären als unzusammengesetzt anzusehen und die Lostrennung in Zucker und Basenanteil würde einer Zersetzung, nicht einer Loslösung im Sinne der Hydrolyse entsprechen. Indessen dürfte es sich doch auch bei diesen Verbindungen um Glukoside handeln, allerdings offenbar nicht um Acetale, da die Bindung des Zuckerrestes in Analogie mit den Beobachtungen an den Puringlukosiden und beim Vicin an Stickstoffatome erfolgen dürfte. Gegenüber den Faktoren, die Levene und La Forge für ihre Anschauung geltend machten, Unhydrolysierbarkeit der Pyrimidinnucleoside im Gegensatz zu allen andern bekannten Glukosiden,

1) E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 143 (1910).

2) Levene u. La Forge, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 608 (1912).

3) Johnson u. Chernoff, Journ. Amer. Chem. Soc. **35**. 585 (1913). — Siehe auch Johnson, cbd. **36**. 1891 (1914).

geringe Furfurolausbeute bei der Destillation mit Salzsäure, schwache Pentosen-(Orcin-)Reaktion, hat E. Fischer auf den wichtigen Umstand hingewiesen, daß die leichte Hydrolysierbarkeit des bei der Reduktion des Uridins entstehenden Dihydrouridins mit der Anschauung von Levene und La Forge sich schwer vereinbaren läßt. Synthetische Studien von E. Fischer und Helferich¹ sowie Tannhauser und Dorf Müller² (1914) haben bezüglich der Struktur der Pyrimidinnucleoside keine Entscheidung gebracht; dagegen haben erstere Autoren die Vorstellung über den Bau der Purinnucleinbasen-Glukoside durch die Synthese von Glukose-Paarlingen derselben besser begründen helfen. Danach dürfte die Ribose in der Stellung 7 (vielleicht aber auch in 9) des Purinskeletts gebunden sein, dem Vernin somit die folgende Konstitution zukommen:



Es handelt sich, wie man sieht, um wahre Glukoside, da die Amino- bzw. Iminogruppe dem Hydroxyl gleichwertig ist.

Purinnucleoside. Riboside der Purinnucleinbasen.

Vernin (Guanosin), $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5 + 2\text{H}_2\text{O}$, in höheren Pflanzen, sowohl in jungen grünen Pflanzen (*Vicia sativa*, *Lupinus albus*, *Trifolium pratense*), wie in etiolierten Keimpflanzen (*Cucurbita Pepo*), in reifen Samen (*Lupinus luteus*, *Arachis hypogaea*), unreifen Samen (*Pisum sativum*); Blütenstaub (*Corylus avellana*, *Pinus silvestris*), im Malz, daher auch in der Bierwürze, im Rübensaft, in Blättern und Früchten des Kaffeebaums; bei niederen Pflanzen im Mutterkorn. Auch frei in tierischen Organen (Pankreas). Gebunden in Nucleinsäuren der verschiedensten Abkunft, tierischen, Pilznucleinsäuren (Hefenucleinsäure), solcher höherer Pflanzen (Triticonucleinsäure). Hydrolyse gibt Guanin und d-Ribose. Dünne Nadeln, atlasglänzend; schwer löslich in kaltem Wasser. Linksdrehend.

Adenosin, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4 + 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, Spaltungsprodukt von Nucleinsäuren (Hefe); die Hydrolyse liefert Adenin und d-Ribose. Tyrosinähnliche Nadeln, leichter löslich wie Vernin in Wasser. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60^\circ$.

Inosin (Hypoxanthosin), $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ und Xanthosin $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6 + 2\text{H}_2\text{O}$, die Riboside des Hypoxanthins und Xanthins, sind aus Pflanzenprodukten durch Hydrolyse noch nicht erhalten worden, wohl aber aus Adenosin bzw. Vernin beim Behandeln mit salpetriger Säure. Sie dürften aber gleich diesen auftreten, vielleicht wie Vernin auch frei, da Enzyme (Nucleosiddesamidasen) gefunden wurden, die aus Vernin

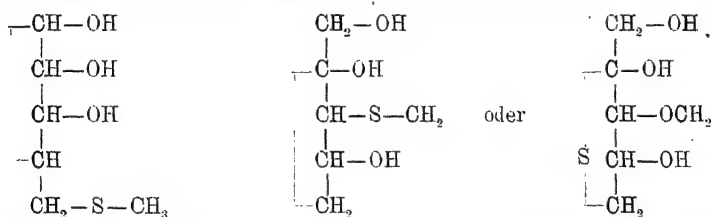
1) E. Fischer u. B. Helferich, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 210 (1914).

2) S. J. Tannhauser u. G. Dorf Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 1304 (1914).

und Adenosin Ammoniak abspalten. Diese Enzyme sind allerdings bisher nur im Tierkörper nachgewiesen (Levene, Jones, Schittenhelm u. Wiener 1912).

Hexoside der Nucleinbasen. Guanin-d-Glukose, $C_{11}H_{15}N_5O_6$, gewannen Levene und Jacobs (1912) aus der sog. echten tierischen Nucleinsäure (Thymusnucleinsäure). Auch aus der Hefe schien ein ähnliches Hexosid erhalten worden zu sein. Mandel und Dunham¹ fanden nämlich im käuflichen „Zymin“ ein Adeninucleosid, dem sie die Formel $C_{11}H_{15}N_5O_5$ gaben. Über die Natur der vermuteten Hexose wurden keine Angaben gemacht. Levene² fand die gleiche Substanz und bezeichnete das Kohlenhydrat derselben als eine neue Ketohexose. Suzuki³ hatte im alkoholischen Extrakt aus Hefe eine Base isoliert der Formel $C_9H_{12}N_4O_4$. Ihre Glukosidnatur stellten erst kürzlich Suzuki, Odake und Mori⁴ fest. Gleichzeitig machten sie aber die überraschende Beobachtung, daß es sich dabei um eine Verbindung von Adenin mit einem schwefelhaltigen Zucker, eine Thiomethylpentose handle. Nach Levene und Sobotka⁵ ist das vermeintliche Adeninhexosid der amerikanischen Forscher mit dieser Adenyl-thiomethylpentose identisch.

Adenyl-thiomethylpentose, $C_{11}H_{15}N_5O_3S$, Prismen, F. 208°. Wenig löslich in kalten, leicht in heißem Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. Die wässrige Lösung reagiert fast neutral. Der Thiozucker ist nicht identisch mit der Thioglukose von W. Schneider (s. Senfölglukoside). Er bildet einen hellbraunen Sirup von schwach süßlichem, später brennendem, bitteren Geschmack. Die Konstitution ist noch strittig:



Nach Suzuki und Mori.

Nach Levene und Sobotka.

Vicin und Convicin. Im Jahre 1870 fand Ritthausen⁶ in Wickenarten (*Vicia sativa*, *V. faba minor*) sehr stickstoffreiche Glukoside, die ein größeres Interesse verdienen und die seit einigen Jahren auch tatsächlich von verschiedenen Forschern im Zusammenhang mit der Untersuchung

1) J. A. Mandel u. E. K. Dunham, Journ. Biol. Chem. **11**. 85 (1912).

2) P. A. Levene, Journ. Biol. Chem. **59**. 465 (1924).

3) U. Suzuki, Journ. Tokyo Chem. Soc. **34**. 1134 (1914).

4) U. Suzuki, S. Odake u. T. Mori, Biochem. Zeitschr. **154**. 278 (1924). — U. Suzuki u. T. Mori, ebd. **162**. 413 (1925).

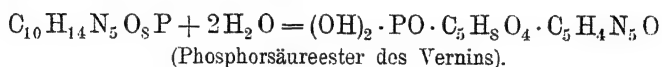
5) P. A. Levene u. H. Sobotka, Journ. Biol. Chem. **65**. 551 (1925).

6) C. Ritthausen, Journ. prakt. Chem. (2) **2**. 336 (1870). — (2) **7**. 374 (1873). — **29**. 359 (1884). — Ber. d. d. chem. Ges. **9**. 301 (1876). — **29**. 2108 (1896).

ringen Niederschlag eine Flüssigkeit lieferte, aus welcher sich ein blutrotes Pulver, Cacaorot, $C_{10}H_{60}NO_{27}$, abschied.

Glukoside des Theophyllins und Theobromins, sowie anderer Purinkörper sind von E. Fischer und Helferich¹ synthetisch erhalten worden. Auch die Mononucleotide sind künstlich nachgebildet worden.²

Nucleotide. Nucleinsäuren.³ Als Nucleotide bezeichnet man mit P. A. Levene die einfachen Nucleinsäuren. Eine solche einfache Nucleinsäure ist die Guanylsäure, die man auch als Verninphosphorsäure bezeichnen kann. Sie ist von J. Bang (1898) aus der Pankreasdrüse gewonnen worden. Sie bildet Nadeln vom Aussehen des Vernins. $F. 180^{\circ}$. Schwach linksdrehend.⁴



Die schon von Liebig (1847) entdeckte Inosinsäure des Muskel-extrakts ist der Phosphorsäureester des Hypoxanthosins. In höheren Pflanzen sind diese einfachen (Mono-)Nucleotide noch nicht nachgewiesen worden. Dagegen sind die Nucleinsäuren der Hefe und des Weizenembryos gut studiert und den Tetranucleotiden tierischer Organe entsprechend gefunden worden. Diese Tetranucleotide sind aus den Komplexen der

Verninphosphorsäure (Guanylsäure)

Cytidinphosphorsäure

Uridinphosphorsäure⁵

Adenosinphosphorsäure

in noch nicht sicher erkannter
Bindung zusammengesetzt.

Diese zusammengesetzten Nucleinsäuren werden durch besondere Fermente oder durch künstlichen Abbau allmählich über Mononucleotide, Nucleoside zu den Nucleinbasen abgebaut. Die Nucleinsäuren wurden selbst als Produkte des partiellen Abbaus von Nucleoproteiden angesehen. Jetzt herrscht die Anschauung vor, in diesen Nucleoproteiden Salze der Nucleinsäuren mit (basischen) Eiweißstoffen zu sehen.⁶

1) E. Fischer u. B. Helferich, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 210 (1914).

2) E. Fischer, ebd. **47**. 3193 (1914).

3) s. a. R. Feulgen, Chemie u. Physiologie d. Nucleinstoffe, nebst Einführung in die Chemie d. Purinkörper. Mit einem Sonderkapitel, Die Pathologie des Purinstoffwechsels v. Fr. Feulgen-Brauns. 1923.

4) P. A. Levene, Journ. Biol. Chem. **41**. 483 (1920).

5) Nach W. Jones und M. E. Perkins, ebd. **62**. 291, 557 (1924) entsteht bei der vorsichtigen Hydrolyse der Nucleinsäure aus Pankreas oder Hefe nur das Nucleotid des Guanins, Adenins und Cytosins, nicht aber jenes des Uracils. Es ist also damit zu rechnen, das Uracil, ähnlich wie Xanthin und Hypoxanthin erst sekundär entsteht, nämlich durch Hydrolyse des Cytosins bzw. des Cytosinucleotids oder Nucleosids (Cytidin). S. a. T. B. Johnson u. E. B. Brown, Chem. Zentralbl. **1922**. III 1381.

6) H. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **87**. 207 (1913). — **90**. 291 (1914). — E. Hammarsten, Biochem. Zeitschr. **144**. 383 (1924). — H. Hammarsten, ebd. **147**. 481 (1924).

Methylxanthine

Unter den $N\text{-CH}_3$ -Verbindungen des Xanthins sind je 3 Monomethyl-, 3 Dimethylderivate- und eine Trimethylverbindung möglich. Da die methylierbaren N -Atome an den Stellen 1, 3, 7 des Purinskeletts stehen, so kommen die folgenden 7 Kombinationen in Betracht:

1-, 3-, 7-Monomethylxanthin.

1, 3-, 1, 7-, 3, 7-Dimethylxanthin.

1, 3, 7-Trimethylxanthin.

Von diesen Verbindungen ist das 1, 3, 7-Trimethylxanthin bei weitem am bemerkenswertesten. Es ist identisch mit dem Caffein unserer wichtigsten Genußmittel. Von den Dimethylxanthinen ist die 3, 7-Verbindung identisch mit dem Theobromin des Cacaos, die 1, 3-Verbindung mit dem Theophyllin der Teeblätter. Die übrigen Methylxanthine haben nur eine untergeordnete Bedeutung als Abbauprodukte dieser Naturstoffe, die im Organismus des Menschen und der Versuchstiere mehr oder weniger weit entmethyliert werden.

1-Methylxanthin, $C_6H_6N_4O_2$, haben M. Krüger und G. Salomon¹ als normalen Bestandteil des menschlichen Harns angegeben. Kaninchen bauen Caffein (und Paraxanthin) teilweise zur 1-Monomethylverbindung ab.²

3-Methylxanthin wird im Hundeharn nach Verabreichung von Caffein, Theobromin und Theophyllin gefunden, im Menschenharn wurde es auch nach Theobromineinnahme nachgewiesen. Fr. Czapek³ vermutet in ihm eine Vorstufe der natürlichen Bildung der Purinalkaloide in den Pflanzen, da es nach Albanese (1903) das Caffein in den meisten caffeinhaltigen Drogen begleiten soll. Unter der Bezeichnung Sokial (Sokialweizen) wird es neuerdings zur Bekämpfung von Mäusen und Ratten verwendet.⁴ Es scheidet sich in den Harnkanälchen dieser Tiere aus und führt durch Verstopfung derselben zu tödlicher Urämie.

7-Methylxanthin oder Heteroxanthin ist ebensowenig wie das vorhergehende bisher in Pflanzen gefunden worden.⁵ Im Menschenharn nach Einnahme von Theobromin, im Kaninchenharn nach Caffeingabe. Das Vorkommen des ihm entsprechenden, vom Guanin sich ableitenden 7-Methylguanin oder Epiguanin (Episarkin) ist von M. Krüger für

1) M. Krüger u. G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**. 364. — **26**. 358 (1898).

2) M. Krüger, Ber. d. d. chem. Ges. **32**. 2680, 3336 (1899).

3) Fr. Czapek, Biochemie d. Pflanzen **III**. S. 203 (1921).

4) C. Heemsoth, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **33**. 44 (1925).

5) Bresler gab es im Zuckerrübensaft an, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 535 (1904).

menschlichen Harn, von Okerblom¹ für Nebennieren angegeben worden. Eine ähnliche Base soll auch in Teeblättern vorkommen (Krüger, Balke 1893). Die letztgenannten Angaben sind bisher unbestätigt geblieben. Das Auftreten von Heteroxanthin und Epiguanin im Harn nach alkaloidfreier Nahrung deutet auf eine Methylierung im Tierkörper.²

1,7-Dimethylxanthin oder Paraxanthin findet sich spurenweise im Harn (Thudichum 1879). Es entsteht gleich den beiden Isomeren beim Abbau von Caffein im Organismus (Hund, Kaninchen). Nach E. Fischer und F. Ach³ kann es über 8-Chlorparaxanthin auch künstlich durch Caffeinabbau erhalten werden. In ähnlicher Weise gelingt der Abbau zu 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin.

Theophyllin, 1,3-Dimethylxanthin, $C_7H_8N_4O_2$, ist bisher nur in Teeblättern und zwar zuerst von A. Kossel⁴ gefunden worden. Es kommt aber dort nur spurenweise vor. Da es Caffein und Theobromin an diuretischer Wirkung übertrifft, wird es seit einer Reihe von Jahren synthetisch hergestellt (Theocin).

Theophyllin kristallisiert aus Wasser mit 1 Mol Kristallwasser in Tafeln oder Nadeln. F. 268°. In kaltem Wasser schwer, leicht in heißem löslich; sehr schwer in Alkohol. Schwache einsäurige Base. Gibt Salze mit Säuren und Basen.

Theobromin, 3,7-Dimethylxanthin, $C_7H_8N_4O_2$, ist das Hauptalkaloid des Cacaos (Theobroma Cacao). Es wurde zuerst von Woskresensky 1841 hier aufgefunden, später von Züller und Liebig (1871) für Teeblätter angegeben (seither nicht bestätigt). Bley wies es in den Schalen, Heckel und Schlagdenhauffen (1883) in den Cotyledonen der Colanuß nach. Die diuretische Wirkung des Matés ist offenbar seinem Theobromingehalt mit zu verdanken.⁵

Von praktischer Bedeutung ist das Vorkommen im Cacao. Während in den übrigen Genußmitteln, die ihre anregende Wirkung Xanthinbasen verdanken, das Caffein vorherrscht, und dieses im wesentlichen die Verwendung bestimmt, überwiegt im Cacao bei weitem das Theobromin. Daß die Cacaobohnen auch Caffein enthalten, zeigte erst E. Schmidt (1883). Der Cacao unterscheidet sich vom Kaffee, Tee, der Cola, Guarana und dem Maté auch durch einen hohen Gehalt an Nährstoffen, Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten⁶, erscheint daher gleichzeitig als Nahrungsmittel. Dies gilt noch mehr für die mit Zucker, oft auch mit Milch,

1) Okerblom, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**. 61 (1899).

2) Siehe G. Salomon u. C. Neuberg, Salkowski-Festschrift, Berlin 1904, S. 37.

3) E. Fischer und F. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **39**. 423 (1906).

4) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**. 298 (1889).

5) Privatmitteilung von Prof. R. Eder, Zürich.

6) Die stärkereiche Guarana kommt als Nahrungsmittel nicht in Betracht, da sie gleichzeitig auch reich an Caffein ist, überdies selten vorkommt und daher teuer ist.

Mandeln usw. bereitete Schokolade. Schädliche Wirkungen, die auf den Alkaloidgehalt zurückzuführen wären, hat man beim Genuß von Cacao oder Schokolade nicht beobachtet.

Die Heimat des Cacaobaumes ist das nördliche Südamerika oder Mittelamerika. Die Spanier fanden bereits eine ausgedehnte und alte Kultur des Baumes, dessen Samen z. B. in Yucatan als Münze galten. Die Einführung des Cacaos in Europa läßt sich vom Jahre 1606 etwa datieren, da der Italiener Carletti von seiner Weltumsegelung zurückkehrte und von seiner Reise berichtete. Die Wertschätzung des Cacaos kam auch in der Benennung der Pflanze zum Ausdruck. Nachdem schon Buchat (1684) und andere die Schokolade als eine Speise der Götter gepriesen hatten, nannte Linné den Baum *Theobroma Cacao* von *θεός* (Gott) und *βρωμα* (Speise).¹

Die Kultur des Cacaobaumes ist heute ziemlich genau durch die beiden Wendekreise begrenzt. Außer in seiner alten Heimat wird er auf Java, Celebes, Ceylon, Madagaskar, besonders aber auch an der britischen Goldküste gebaut, die sich in den letzten Jahrzehnten zum Hauptproduktionsland entwickelte. Die Weltproduktion betrug 1918 273000 t, davon stammten 67400 t von der Goldküste. Deutschland importierte 1912 55000 t, die Schweiz etwa 10000 t. Die schweizerische Schokoladenindustrie geht auf F. L. Cailler zurück (Vevey 1819).

Junge Blätter des Cacaobaumes enthalten etwa 0,5 % Theobromin und Spuren von Caffein, in älteren Blättern verschwinden die Alkaloide allmählich. Junge Früchte sind alkaloidfrei; reife enthalten sowohl im Samen wie im Mesocarp Alkaloide. Der Gehalt der reifen Samen schwankt zwischen 1—2,3 %. Der Wert der Cacaobohnen hängt hauptsächlich vom Aroma ab, das vom Alkaloidgehalt unabhängig ist. Die geernteten Samen machen einen Fermentationsprozeß durch, der nach Tschirch (1905) enzymatischen Charakter hat und nicht durch Sproßpilze bedingt wird. Durch diesen Fermentationsvorgang wird die Bitterkeit herabgesetzt, Farbe und Aroma entwickelt. Auch der Alkaloidgehalt wird vermindert, da ein Teil in die Samenschalen wandert. In den frischen Bohnen sind die Alkaloide fast ausschließlich in den Cotyledonen enthalten. Je länger die Fermentation dauert, um so mehr Theobromin geht mit der ablaufenden sauren Flüssigkeit in Lösung. A. W. Knapp und

1) Der Name Theobromin hat also mit Tee (Tee) wenig zu tun. Theobromin gilt nicht als Bestandteil von Teesorten. Der Gleichklang hat allerdings insofern eine tiefere Ursache, als auch der Tee als eine Göttergabe erschien und Linné daher den zuerst von Kämpfer benutzten Namen *Thea* für die Tee-pflanze aufnahm, wobei jedenfalls der Anklang an *Dea*, die Göttliche, maßgebend war. Zu Linnés Zeiten bezeichnete man den Tee in den chinesischen Provinzen als *tai* oder *ta*. *Thea* und *Tee* sind also durch eine Umbildung des chinesischen Stammwortes gebildet, in welcher die Wertschätzung des Genußmittels zum dauernden Ausdruck gekommen ist.

R. V. Wadsworth¹ fanden einen Teil des Theobromins dann in den Schalen und zwar stieg der Gehalt an Theobromin von 0,03 % nach 1½ Tagen auf 0,46 %, nach 4½ Tagen auf 1,5 % Theobromin. Nach Wadsworth² steigt der Gehalt der Schalen bis gegen 3 %. In den Keimen wurden 2,1 % gefunden, in getrockneten, entfetteten Bohnen 2,2—3,9 %. Als Keime bezeichnet man die bei der Cacaofabrikation leicht abfallenden Würzelchen. Die Abfälle dienen auch als Ausgangsmaterial der Theobromingewinnung.

Physikalische Eigenschaften. Theobromin bildet rhombische mikroskopisch kleine Nadeln, die zwischen 290—295° sublimieren, ohne vorher zu schmelzen. In Wasser und Alkohol sehr schwer, in Äther unlöslich. Die Lösungen reagieren neutral; sehr schwache, einsäurige Base. Besitzt auch noch saure Eigenschaften.

Über die Bestimmung von Theobromin (und Caffein) im Cacao s. bei Schowalter.³

Caffein⁴, 1, 3, 7-Trimethylxanthin, $C_8H_{10}N_4O_2$. Über die Verbreitung der drei Purinalkaloide Caffein, Theobromin und Theophyllin gibt folgende Übersicht Aufschluß:

Pflanzenfamilie	Gattung	Art	Alkaloid
Liliaceae	Scilla	maritima	Caffein
Sterculiaceae	Theobroma	Cacao	Caffein, Theobromin
"	Cola	acuminata	Caffein, Theobromin
"	Sterculia	platanifolia	Caffein
Aquifoliaceae	Ilex	paraguariensis	Caffein, Theobromin
"	"	vomitaria	Caffein
Sapindaceae	Paullinia	sorbilis	Caffein
Theaceae	Thea	chinensis	Caffein, Theophyllin
Rubiaceae	Coffea	arabica	Caffein
"	"	liberica	Caffein

Die Purinalkaloide kommen, wie diese Tabelle zeigt, in Pflanzen verschiedener Familien vor, ähnlich wie die Betaine, die ebenfalls methylierte „Bausteine“ darstellen. In allen Purindrogen findet man Caffein; die andern Basen nur in wenigen, ebenso wie man unvollkommen methylierte Aminosäuren nur selten antrifft.

1) A. W. Knapp und R. V. Wadsworth, Journ. Soc. Chem. Ind. **43**, 124 (1924).

2) R. V. Wadsworth, Pharm. Weekblad. **59**, 788 (1922).

3) Schowalter in Abderhaldens Biolog. Arbeitsmethod. IV., S. 874 (1923).

4) Verbreiteter ist in der deutschen Literatur und im Sprachgebrauch die Bezeichnung Coffein, nach Coffea; wir bleiben aber bei der in der 1. Auflage gewählten Bezeichnung, die historisch die berechtigtere ist, da die Base 1821 von Robiquet, Pelletier und Caventou caféine genannt wurde und auch im Englischen den Namen Caffeine behalten hat.

Nach vergeblichen Anstrengungen Séguins (1814) und Brugnatellis (1815) fand Runge im Jahre 1819 das Caffein, das er Kaffeebase nannte. Das Alkaloid des Tees fand 1827 Oudry und bezeichnete es als Thein; seine Identität mit dem Caffein wiesen Mulder sowie Jobst nach (1838). In der Guarana, aus den Früchten von *Paullinia sorbilla* fand Martius (1826) sein Guarantin, das Berthémot und Dechatelus (1840) mit Caffein identifizierten.¹

Die Entdeckung des Caffeins in den Mateblättern verdankt man Stenhouse (1843), in der Colanuß Attfield (1865), im Cacao E. Schmidt (1883); in den Samen von *Sterculia platanifolia* fand es Shimoyama, in der Meerzwiebel (*Scilla maritima*) in der kleinen Menge von 0,01 % der Trockensubstanz A. J. Ewins.² Das Vorkommen in den Blättern von *Ilex vomitoria* (J. Cassine, Apalachentee, Venable 1885, Hale 1893) bestätigten Power und Chesnut.³ Die europäische Stechpalme (*Ilex Aquifolium*) führt kein Caffein.

Kaffee. Aus seiner abessinischen Heimat kam der Kaffeegebrauch über Persien und Arabien, dann über Ägypten und Konstantinopel nach Europa. Hier ist der Kaffee seit 1582 zwar bekannt, aber erst im 17. Jahrhundert in größerer Verwendung. 1652 wurde das erste Kaffeehaus in London, 1672 in Paris, 1679 in Hamburg, 1721 in Berlin eröffnet. Die Wiener Kaffeehäuser nehmen ihren Ursprung von der Befreiung Wiens von der Türkenbelagerung 1683, als man im verlassenem Lager der Türken größere Kaffeevorräte erbeutete.

Die Kaffeekultur breitete sich dann in vielen tropischen Ländern aus. Sie blüht heute besonders in Brasilien (seit 1762), auf Java, Westindien, Venezuela, Columbien, Guatemala, Mexiko, Haiti usw.

Die Weltermte betrug in den Jahren 1901/1909 durchschnittlich etwa 750000 t jährlich, wovon 70—75 % auf Brasilien entfallen. Deutschland importierte 1909 über 200000 t Rohkaffee.

Die Schwierigkeiten die man bis ins 19. Jahrhundert dem Kaffeegebrauch entgegenstellte, konnten seine allgemeine Verbreitung nicht hindern; sie waren auch weniger aus der Sorge um die Gesundheit der Untertanen geboren, als aus fiskalischen Erwägungen. Sie sollten die Verdrängung der einheimischen, alkoholischen Getränke hemmen. Seit Aufkommen einer organisierten und wissenschaftlich gestützten Antialkoholbewegung sieht man im Kaffee, Tee usw. willkommene Unterdrücker der alkoholischen Getränke. Die Interessenkonflikte sind aber so groß, daß sie auch noch auf die in wissenschaftlichen Abhandlungen

1) Über β -Guarantin, $C_{40}H_{47}N_4O_{21}$ (?), das kein Alkaloid der Puringruppe sein soll, s. M. Nierenstein, Arch. trop. med. and parasit 5. 115 (1910). — Biochem. Zentralbl. 1910. S. 674.

2) A. J. Ewins, Journ. of Pharm. exp. Ther. 3. 155 (1911).

3) Power und Chesnut, Journ. Amer. Chem. Soc. 41. 1307 (1919).

geäußerten Meinungen abfärben. Auch ist die prinzipielle Einstellung gegenüber den Genußgiften eine so verschiedene, daß darunter die unvoreingenommene Wertung des Kaffes, des Caffeins und des caffeinfreien Kaffees leidet (s. unten).

Der mittlere Caffeingehalt der Kaffeebohnen liegt um 1 %. Auf eine Tasse Kaffee mit etwa 15 g gerösteten Bohnen kämen dann 0,15 g Caffein, d. h. nicht ganz $\frac{1}{3}$ der maximalen Einzeldosis der Pharmakopoen.

Caffein ist auch in den Blättern, jungen Stengeln und unreifen Samen von *Coffea arabica* und *C. liberica* enthalten. Grüne Früchte enthalten außer Caffein noch Adenin, Hypoxanthin, Xanthin und Vernin, letzteres in verhältnismäßig großer Menge. In erfrorenen Blättern wächst der Gehalt an Alloxurbasen und Caffein; aber sie enthalten fast nur noch Guanin, während sie vorher die andern Alloxurbasen, aber kein freies Guanin aufwiesen. Offenbar konnten nach dem Erfrieren die Enzyme durchpassieren. Die Bildung des Caffeins aus den Nucleinsäuren über Vernin, Guanin und Xanthin ist damit zu einem Teil experimentell verfolgt worden.¹

Das Caffein wurde einige Zeit auch für ein direktes Spaltungsprodukt von Nucleoproteiden gehalten. Nach Th. Weevers² wird das Caffein in den Kaffeebohnen bei der Eiweißdissimilation sekundär gebildet, bleibt dann gespeichert, um als Stickstoffreserve zu dienen und zur Eiweißsynthese wieder herangezogen zu werden.

Die Kaffeebohne enthält auch Trigonellin, mit welchem das früher beschriebene Coffearin identisch sein dürfte.³ Die früher beschriebene Kaffeegerbsäure, die auch als Glukosid der Kaffeessäure aufgefaßt wurde, existiert nicht. Die Chlorogensäure, $C_{16}H_{18}O_9$, ist ein Depsid der Kaffeessäure (3,4-Dioxyzimtsäure) und der Chinasäure.⁴

Seit einer Reihe von Jahren wird das Caffein technisch aus den Bohnen extrahiert und als Nebenprodukt der Erzeugung caffeinfreien Kaffees in den Handel gebracht.

Das Verfahren⁵ beruht im wesentlichen darauf, daß die Bohnen erst mit Wasserdampf vorbehandelt und dann mit einem flüchtigen Lösungsmittel extrahiert werden. Das Lösungsmittel, nach dem DRP. 243539 Benzol, nach dem amerik. Patent CH_2Cl_2 , wird angetrieben und die so praktisch vom Caffein befreiten Bohnen geröstet.

1) T. de A. Camargo, Journ. Biolog. Chem. **58**. 831 (1924).

2) Th. Weevers, Annal. Jard. Buitenzorg **9**. 18 (1910).

3) K. Gorter, Annal. de Chem. **372**. 237 (1910).

4) K. Freudenberg, Ber. d. d. chem. Ges. **53**. 232 (1920). — K. Gorter, Annal. d. Chem. **358**. 327 (1908).

5) DRP. 243539, Amerik. Pat. 1502222, Engl. Pat. 206145, Franz. Pat. 572521, Schweiz. Pat. 51441, 51945. — s. a. DRP. 221116. — Utescher, DRP. 237810.

Beim Rösten des Kaffees entsteht Aceton, Furfurol, Hydrochinon, Ammoniak, Methylamin, Essigsäure, Ameisensäure, Pyrrol, Pyridin, Methylpyridinammoniumhydroxyd und das sogenannte „Caffeon“ (Caffeol, Kaffeeöl). Auch der caffeinefreie oder sehr caffeinefrei gemachte Kaffee enthält Genußwerte, nach einigen Autoren auch pharmakologisch wertvolle Bestandteile (s. unten). Jedenfalls ist die Schätzung auch des alkaloidfreien Kaffees im Wachsen begriffen, dementsprechend die Menge des auf diese Weise freiwerdenden Caffeins immer größer.

Als Hauptquelle der Caffeingewinnung galt früher der Teestaub, bzw. der Tee flaum, das sind die feinen Härchen, die die Oberfläche der Teeblätter bedecken und beim Rösten abgebrochen werden.

Tee. Die Heimat des Teestrauchs ist wahrscheinlich Indien, von wo er nach China gekommen sein dürfte. In Japan ist der Tee seit mehr als 1000 Jahren bekannt, in China jedenfalls beträchtlich länger; doch ist es nicht wahrscheinlich, daß er dort schon seit mehreren Jahrtausenden in Verwendung steht. Die allgemeinere Sitte des Teetrinkens stammt wohl aus dem 6. oder 7. Jahrhundert n. Chr. Im 9. Jahrhundert brachten die Araber die erste Kunde von diesem Genußmittel nach dem Westen. Näher bekannt wurde der Tee im 17. Jahrhundert in Europa, und zwar um 1636 in Paris, um 1650 in England. Die botanische Bezeichnung *Thea sinensis* geht auf Linné (1753) zurück. Der Assamtee (*Thea assamica*) gilt als eine Varietät, ist aber vielleicht die Stammform. Der sogenannte „schwarze“ Tee stammt von der gleichen Pflanze wie der „grüne“ (Jameson 1847), nur wird beim letzteren das Welken der Blätter nach dem Pflücken früher unterbrochen und durch Erhitzen werden die Fermente abgetötet, wodurch die Verfärbung weniger weit geht als beim Schwarztee.

Der Gehalt der Teeblätter an Caffein schwankt nach C. Hartwich zwischen 0,8–5 % und beträgt durchschnittlich 2 %. Der Wert des Tees hängt nicht vom Caffeingehalt ab. Die Methoden der Fermentation und Aufbereitung wechseln nach den Ursprungsländern. Hauptproduzenten sind außer China und Japan, Indien, Ceylon und Java (seit 1825). Im Welthandel erschienen 1908 gegen 400 000 t. Die Weltproduktion ist bedeutend größer, da besonders in China sehr viel im Lande selbst konsumiert wird.

Außer Caffein und Theophyllin enthält der Tee Adenin, Hypoxanthin, Xanthin; von den weiteren Bestandteilen ist der Gerbstoff für die Wirkung des Teegenusses von Bedeutung.¹

Cola. Die Cola- oder Gurunüsse bilden seit altersher das gebräuchlichste Genußmittel der westafrikanischen Negervölker. Sie stammen

1) Über den Teegerbstoff s. J. J. B. Deuss, *Rec. trav. chim. Pays-Bas.* **42.** 496, 1053 (1923).

meist von *Cola vera* und *Cola acuminata*, einem der Familie der Sterculiaceen angehörenden Baum. Die ersten näheren Nachrichten über die Pflanze und die Sitte des Cola-Kauens datieren vom Ende des 16. Jahrhunderts (Duarte Lopez 1591). Auch heute noch wird der Baum hauptsächlich in Kamerun, Gabun, Sierra Leone, Goldküste gepflanzt, obwohl er außerhalb Afrikas verbreitet wurde. Der größte Teil der Produktion wird in Afrika selbst konsumiert. Über die Ursache und Art der anregenden Wirkung ist man seit Entdeckung des Caffeingehaltes (1865) hinlänglich orientiert. Die Colanuß ist in verschiedenen Pharmakopoen aufgenommen worden (Schweiz, Frankreich, Spanien, Österreich usw.); verschiedentliche Bemühungen, den Colapräparaten in Europa und Amerika vermehrte Beachtung zu verschaffen, hatten nur begrenzten Erfolg.

Der Caffeingehalt der frischen Nüsse liegt meist über 1,5 %, oft um 2 %, kann aber über 3,5 % erreichen. Der Gehalt an Theobromin ist gering (0,02—0,08 %).¹ Die Nüsse enthalten auch Glykokollbetain.²

R. Allers und E. Freund³ wiesen darauf hin, daß es bisher keine experimentelle Untersuchung über die Pharmakologie der Colanuß gegeben habe. Als Vorarbeit prüften sie die Beeinflussung der Reaktionszeit durch den Genuß von Colapräparaten. Sie fanden, daß diese sowohl bei akustischen, wie optischen Reizen verkürzt werde. Dagegen wurde der für Kaffeegenuß sichergestellte Einfluß auf die Erleichterung der Assoziationen vermißt.

Guarana. Die Guarana bildet eine harte Paste, die von den Eingeborenen Brasiliens zerrieben und zur Herstellung eines anregenden Getränks benutzt wird. Sie wird aus den Samen einer Schlingpflanze gewonnen, die vielleicht nach dem südlich vom Amazonasstrom wohnenden Indianerstamm der Guaranis benannt wurde. Guarana heißt aber im Dialekt der Tupi-Indianer so viel wie Schlingpflanze. Linné nannte die Gattung zu Ehren des deutschen Arztes Paullini († 1712), der durch sein Werk von der „Heilsamen Dreckapotheke“ noch unvergessen ist, *Paullinia*.

Näher bekannt wurde die Guarana und ihr Gebrauch durch Humboldt (1800). Der Botaniker Martius bezeichnete die Pflanze wegen der Verwendung der Samen zu einem Getränk *Paullinia sorbilis*. Sein Bruder fand darin das später als Caffein erkannte Alkaloid.

Die Guarana ist die caffeinreichste Droge. Der Alkaloidgehalt liegt meist zwischen 3—4 %, kann aber fast 6 % erreichen. Die Guarana ist in eine Anzahl Pharmakopoen aufgenommen worden. Ihre Verwendung als Mittel gegen Kopfschmerz usw. ist aber gering. Auch in ihrer

1) Näheres s. a. Weber, Dissertation Bern 1920.

2) Görte, Dissertation Erlangen 1902.

3) R. Allers und E. Freund, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 49. 644 (1926).

südamerikanischen Heimat wird der Gebrauch begrenzt durch jenen des Mate.

Mate oder Paraguaytee. Mate soll von mehr als 15 Millionen Menschen getrunken werden. Von der um die Jahrhundertwende auf etwa 100 000 t geschätzten Produktion, die zur Hälfte etwa auf Brasilien entfällt, gelangt nur verhältnismäßig wenig in den überseeischen Handel. Herba Mate (Kraut des Matebaumes, *Ilex paraguariensis*) wird so präpariert, daß die abgeschlagenen Zweige zunächst durch ein Feuer gezogen werden. Dadurch werden offenbar die Fermente inaktiviert und ähnlich wie bei der Bereitung des „grünen“ Tees das nachherige Schwarzwerden verhindert. Der dem Mate dadurch anhaftende rauchige Geschmack ist indessen nur in der Heimat des Matetrinkens beliebt und dürfte neben dem höheren Preis daran schuld sein, daß Mate im Welthandel den Tee wenig konkurrenziert.

Mate war zur Zeit des Eindringens der Spanier und Portugiesen in Südamerika schon im Gebrauch. Am verbreitetsten ist der Baum im Gebiete des Paraná. Seit dem Ende des 16. Jahrhunderts blieb Gewinnung und Handel lange in der Hand der Jesuiten (Jesuitentee). Die Pflanze ist erst im 19. Jahrhundert näher bekannt und bestimmt worden.

Die Blätter enthalten meist 1—1,5 % Caffein. Nach Untersuchungen von R. Tscherning¹ wurde bei $\frac{1}{4}$ der Versuchspersonen die Diurese vermehrt (s. S. 213. Theobromingehalt). Mate besitzt auch eine milde abführende Wirkung und soll trotz des anregenden Einflusses den Schlaf nicht stören (?).

Eigenschaften. Caffein kristallisiert mit einem Molekül Wasser in langen seidenglänzenden Nadeln, die wasserfrei bei 234° schmelzen. In kaltem Wasser schwer löslich, leicht in heißem, ebenso in Chloroform und Benzol, dagegen schwer löslich in Alkohol und Äther. Die Lösungen reagieren neutral und sind optisch inaktiv. Die Salze werden schon durch Wasser hydrolysiert. Es hat im Gegensatz zum Theobromin keine sauren Eigenschaften mehr. Es schmeckt nur wenig bitter.

Löslichkeit ² von	in Wasser	und Chloroform
Caffein	80 Teile (15°)	7,6 Teile (16°)
Theophyllin	227 „ (17°)	186 „
Theobromin	3282 „ (18°)	6680 „ (16°).

Das in der Medizin hauptsächlich angewandte Salz ist das zitronensaure, das sich in wenig Wasser unverändert löst, bei Zufügen von mehr Wasser Caffein ansfallen läßt, welches sich in einem Überschuß von

1) R. Tscherning, Arch. f. Verdauungskrankh. **33**. 332 (1924).

2) L. W. Winkler, Pharmaz. Zentralhalle **65**. 557 (1924). — s. d. auch die Unterscheidung der 3 Alkaloide auf Grund ihres ungleichen Verhaltens gegenüber Ammoniak und Natronlauge.

Wasser wieder auflöst. Die Löslichkeit des Caffeins in Wasser nimmt zu bei gleichzeitiger Gegenwart gewisser Salze wie Natriumbenzoat oder -salicylat, die daher ebenfalls verwendet werden. Auch sind verschiedene Kombinationspräparate mit andern Arzneimitteln im Handel.

Nachweis und Bestimmung.¹ Zum mikrochemischen Nachweis in pflanzlichen Geweben dient nach Molisch² die charakteristische Gestalt des Chloraurats. Nach Nestler³ kann man das Caffein auch direkt aus den Geweben gewinnen; doch lassen alle diese Methoden die ursprüngliche Lokalisation nicht erkennen.

Caffein gibt die Murexidreaktion. Es wird durch geringe Mengen Gerbsäure, aber nicht durch Magers Reagens gefällt. Quecksilberdoppelsalz, F. 246°. Gewichtsanalytisch kann Caffein nach G. Bertrand⁴ mittels Silicowolframsäure, die quantitativ ausfällt, in wässrigen Lösungen auch refraktometrisch bestimmt werden.⁵

Abbau und Synthese. Die oxydative Spaltung mit Kaliumchlorat und Salzsäure zerlegt Caffein in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff⁶; aus Theobromin entsteht Methylalloxan und Methylharnstoff, aus Theophyllin Dimethylalloxan. Caffein entsteht durch Methylierung von Xanthin⁷, von Theobromin⁸ oder Theophyllin.⁹ Es kann durch Jodwassersäure oder Fermente (Leberferment) auch wieder entmethyliert werden. Die Stellung der Methylgruppe im Imidazolring ergibt sich aus der Bildung von Dimethylloxamid bei der Zersetzung des Caffeins.

1) Über Caffeinbestimmung im Kaffee: G. Fendler u. W. Stüber, Zeitschr. f. Unters. Nahr.- u. Genußm. **28**. 9 (1914). — G. Costes, Ann. Chim. analyt. appl. **17**. 246 (1912). — E. Vautier, Mitt. a. d. Geb. d. Lebensm.-Unters. u. Hyg. Bern **9**. 54 (1918). — **10**. 273 (1919). — s. a. J. Schmidt in Abderh. Biolog. Arbeitsm. I., 9 S. 555 (1920). — Die Verfahren von Juckenack und Hilger, A. Forster und R. Riechelmann, K. Lendrich und E. Nottbohm, sowie J. Katz s. bei M. Klostermann in Abderh. Biochem. Arbeitsmethoden **7**. 374 (1913). — Ferner J. Burmann, Bull. Soc. chim. [4] **7**. 239 (1910). — Power und Chesnut, Journ. Amer. Chem. Soc. **41**. 1298 (1919). — Zusammenstellung der Methoden bei H. Bauer, Analyt. Chem. d. Alkaloide **1921**. S. 395. — C. Schowalter, Abderh. Biolog. Arbeitsmeth. IV. S. 787, 830, 837 (1923), auch für die anderen Purindrogen. — Allen, Commercial Organic Analysis **6**. 607. — **9**. 526. Über quantit. Mikrosublimation von Caffein und Theobromin und die Alkaloidbestimmung bei Purindrogen s. A. Oehrli, Dissertation Zürich 1924. Über Caffeinbestimmung im Tee: R. E. Andrews, Journ. Assoc. Agric. Chem. **7**. 154 (1923). — In der Colanuß: Dieterich, Pharmaz. Zeitg. **1897**. Nr. 8.

2) H. Molisch, Mikrochemie der Pflanze, **1921**, S. 307.

3) Nestler, Ber. d. d. bot. Ges. **19**. 350 (1901).

4) G. Bertrand, Bull. Soc. chim. (3) **21**. 434 (1899).

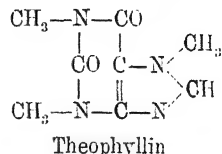
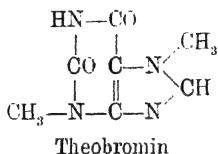
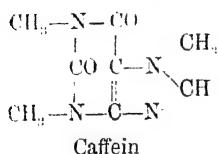
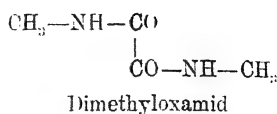
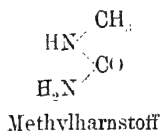
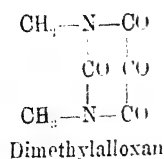
5) Siehe A. v. Korczynski, Methoden exakt. Best. d. Alkaloide **1913**. S. 53.

6) E. Fischer, Annal. d. Chem. **215**. 253 (1882).

7) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **31**. 2563 (1898).

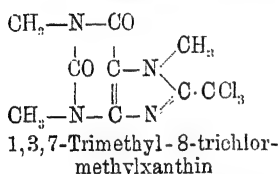
8) A. Strecker, Annal. d. Chem. **118**. 170 (1861).

9) A. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**. 305 (1889).



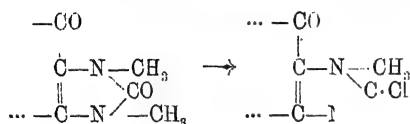
Die Konstitution der Alkaloide ist durch zahlreiche Synthesen bestätigt worden. Die Synthesen haben zum Teil auch technisches Interesse. Das Theophyllin wird nur synthetisch gewonnen. Caffein fällt in steigenden Mengen bei der Herstellung von caffeinfreiem Kaffee als Nebenprodukt ab.

Aus der aus dem Guano zugänglichen Harnsäure kann Caffein dargestellt werden, indem man diese über 8-Methylxanthin in das Tetramethylxanthin überführt, welches in der 8-Stellung vollständig chloriert werden kann. Durch Kochen mit Kalilauge entsteht daraus Caffein.¹



Durch Chlorieren des Caffeins treten Chloratome in die Methylgruppen; die chlorierten Alkyle sind leicht abhydrolysierbar. Dadurch kann man vom Caffein zu methylärmeren Basen (Theophyllin, Xanthin) gelangen.²

Von der Harnsäure aus gelang E. Fischer³ die Gewinnung des Caffeins durch Methylierung zu Tetramethylharnsäure, die mit Phosphoroxychlorid erhitzt in 8-Chlorcafein übergeht, das zu Caffein reduziert werden kann.

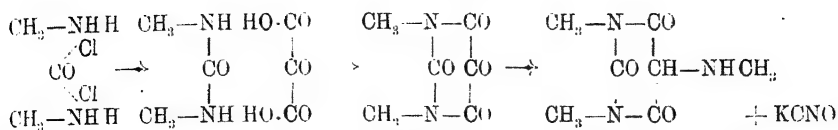


Die vollständigen Synthesen des Caffeins verlaufen analog den Synthesen der Harnsäure, wenn von methylierten Ausgangsmaterialien ausgegangen wird. So gelangt man zum Dimethylalloxan (s. o.) durch Kondensation von Dimethylharnstoff mit Mesoxalsäure. Mit Methylaminsulfit entsteht ein Additionsprodukt, das mit Salzsäure erhitzt Trimethyluramil liefert. Mit Kaliumcyanat erhält man das entsprechende Harnstoffderivat, die 1,3,7-Trimethylpseudoharnsäure. Durch Kochen mit Salzsäure entsteht daraus unter Ringschließung Hydroxycaffein, welches durch Chlorieren mit Phosphorpentachlorid in 8-Chlorcafein und schließlich durch Reduktion in das Caffein selbst übergeht (E. Fischer, l. c.):

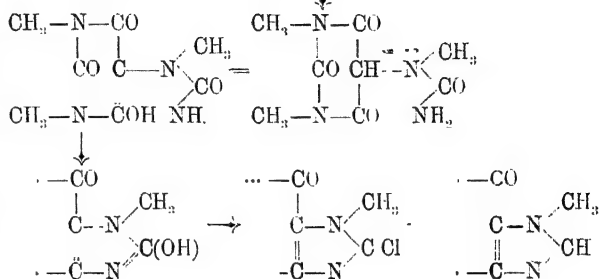
1) C. F. Böhringer u. Söhne, DRP. 151113, 146714.

2) E. Fischer u. L. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. **39**, 423 (1906).

3) E. Fischer, ebd. **30**, 569, 3010 (1897).



Die erste Synthese des Caffeins durch E. Fischer u. L. Ach¹ nahm den Weg über 1,3-Dimethylbarbitursäure (aus Malonsäure und Dimethylharnstoff) über die 5-Isonitroso-Verbindung (Dimethyl-



violursäure), Reduktion zum Dimethyluramil. Mit Kaliumcyanat wird dieses in Dimethylpseudoharnsäure übergeführt und diese durch Erhitzen mit Oxalsäure in Dimethylharnsäure. Durch Chlorierung kann wie in der oben genannten Synthese wieder Chlor in die 8-Stellung eintreten und dieses durch Reduktion durch Wasserstoff ersetzt werden. So gelangt man zum 1,3-Dimethylxanthin oder Theophyllin, das zum Caffein mit Jodmethyl methyliert werden kann.

Nach W. Traube kann man ebenfalls über Theophyllin zum Caffein gelangen, wenn man Dimethylharnstoff mit Cyanessigsäure kondensiert. Die weitere Synthese geschieht ganz analog der Harnsäuresynthese über Dimethyl-Iminobarbitursäure usw. Die Synthesen der Purinalkaloide sind noch nach mehrfachen Varianten verwirklicht worden. Das synthetische Theophyllin kommt als Theocin auf den Markt pharmazeutischer Erzeugnisse. An Stelle der schwerlöslichen Alkaloide werden vielfach ihre leichter löslichen Doppelsalze verwendet. Die wichtigste dieser Doppelverbindungen ist das Diuretin (1887), Theobrominnatrium-Natriumsalicylat, das das schwer lösliche Theobromin zu einem leicht verwendbaren Diuretikum umwandelt.

Pharmakologische Wirkung der Purinalkaloide. Die früher genannten Genußmittel verdanken ihre Schätzung und Verbreitung in erster Linie dem Caffein und dieses seine Wertung wieder seiner zentral erregenden Wirkung. Eine Ausnahme macht einzig der Cacao, denn bei diesem ist gleichzeitig mit dem hohen Gehalt an Nährstoffen jener des Caffeins sehr stark zurücktretend und das an seiner Stelle vorhandene Theobromin wirkt nur wenig zentral. Theobromin und Theophyllin sind hauptsächlich ihrer diuretischen Wirkung wegen von Interesse, die jene des Caffeins übertrifft.

1) E. Fischer u. L. Ach, Ber. d. d. chem. Ges. 28. 3135 (1895).

C. Hartwich¹ berechnete für 1895 den Caffeinverbrauch in den folgenden Ländern auf Grund des Konsums von Kaffee, Tee usw. pro Kopf und Jahr:

England	95,7 g	Frankreich	33,0 g
Nordamerika	78,4 g	Österreich-Ungarn	13,3 g
Deutschland	37,9 g	Rußland	11,2 g.

Das Caffein ist das einzige der zu den Alkaloiden gezählten Gifte, das in derartigen Mengen allgemein genossen wird. Es darf wohl als Gift bezeichnet werden, da schon Mengen von 1—2 g stark toxische Erscheinungen hervorrufen. Von den stark wirksamen streng spezifischen Pflanzenbasen ist es aber doch deutlich dadurch unterschieden, daß die gelegentliche Überschreitung der Maximaldosen ohne Bedeutung ist und die letale Dosis recht hoch liegt. Die nahe Verwandtschaft zu den harmlosen Nucleinbasen ist also auch im pharmakologischen Verhalten ersichtlich. Der andauernde Gebrauch caffeinreicher Genußmittel ist aber mit unverkennbaren Schädigungen verbunden, die zu analysieren durch die Tatsache erschwert wird, daß sie noch andere wirksame Bestandteile enthalten können und zudem die Zubereitung (Kaffeeröstung s. oben) weitere nicht indifferente Stoffe entstehen lassen kann.

Auch die Wirkungen des reinen Caffeins sind nicht in allen Punkten ganz abgeklärt. Die zentrale Wirkung ist eine fast rein erregende. Nur bei größeren Gaben tritt auch eine Lähmung gewisser Großhirnzentren ein. Im Gegensatz zum Strychnin, Cocain und anderen anregenden Alkaloiden, kommt es bei normalen Gaben nicht zu nachfolgender Lähmung. Dies ist es vor allem, was das Caffein bzw. die bekannten Drogen so wertvoll macht. Im Tierexperiment ist es vornehmlich das Rückenmark, beim Menschen das Großhirn, das erregt wird. Bei empfindlichen Personen genügen schon Mengen von 0,1—0,2 g Caffein, wie sie durch den Genuß von 1—2 Tassen Kaffee oder Tee zugeführt werden, um sie infolge dieser Erregung am Einschlafen zu verhindern. Diese Mengen genügen dann auch bereits, um die Auffassungsfähigkeit zu verbessern, die assoziative Verbindung von Vorstellungen zu beschleunigen. (Kräpelin.) Es werden gerade die höheren Funktionen, die den Intellekt beherrschen, angeregt, im Gegensatz zum Alkohol; Caffein wird daher als Gegenmittel bei akuten Lähmungszuständen, besonders auch bei Alkoholvergiftungen angewandt. Seine Wirkung auf Atmung und Blutzirkulation unterstützen diese Gegenwirkung auf Vergiftungen durch Narkotika, wie Morphin², Chloroform, Äther usw.

1) C. Hartwich, Die menschlichen Genußmittel. 1911. S. 271.

2) Über Erhöhung der Morphinempfindlichkeit nach Caffeingaben s. Ch. C. Haskell, J. E. Rucker u. W. S. Snyder, Arch. intern. med. **33**. 314 (1924). — Chem. Zentralbl. 1925. I. 403.

Kaffee wurde als Herzmittel zuerst 1825 vom holländischen Arzt Zwinger empfohlen. Über die Feststellung und Erklärung der Wirkung des Caffeins auf das Herz, die Gefäße und verschiedene Organe herrscht noch ungenügende Klarheit. Die an Fröschen und an überlebenden Säugetierherzen beobachteten Erscheinungen können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Es hängt offenbar von der Anspruchsfähigkeit des sympathischen und parasympathischen Systems ab, welche Beeinflussung überwiegt. Nach Sahli (1901) ist das Vasomotorenzentrum der Hauptangriffspunkt des Caffeins. In Versuchen mit dem Sahlischen Volum-Bolometer fand J. Mensch¹ bei manchen Versuchspersonen nach einer Gabe von 0,25 g Caffein Pulsbeschleunigung, Erhöhung des Blutdrucks und Vergrößerung des Pulsvolumens, bei anderen Pulsverlangsamung und Verkleinerung des Pulsvolumens. Selbst beim gleichen Individuum können zu ungleichen Zeiten verschiedene Resultate auftreten. Nach Stroß und Junkmann² ist die Caffeinwirkung jener des Sympathikus bald gleichsinnig, bald entgegen gerichtet. Dagegen läßt sich mittels Caffein nur die fördernde Wirkung des Sympathikus (bzw. des Adrenalins) antagonistisch beeinflussen.

Bei größeren Caffeindosen (0,5 — 1,0 g) ist starkes Herzklopfen, Angstgefühl, Unruhe im Vordergrund; weiter beobachtet man Zittern, Augenflimmern, Delirien.

Bei Herzinsuffizienz, besonders auch im Verlaufe fieberhafter Krankheiten, dient Caffein als ein bewährtes Herzstimulans; es wird vielfach abwechselnd mit Digitalis bei chronischen Herzkrankheiten gegeben.

Während die zentrale Wirkung auf die Vasomotoren besonders im Sp'anchnicusgebiet Gefäßverengung herbeiführt, wird durch periphere Einwirkung Erweiterung der Gefäße des Gehirns, der Coronararterien des Herzens und der Nieren (Loewi 1905) hervorgerufen. Auch diese letztgenannten Wirkungen sind für die therapeutische Anwendung von größerem Interesse. Die Erweiterung der Hirnarterien dürfte die Ursache des vorzüglichen Einflusses des Caffeins gegen Kopfschmerzen und Migräne bilden; das Herz wird stärker durchblutet und in seiner Arbeit gefördert.

Gegenüber den Nierengefäßen überwiegt meist der zentrale Einfluß, daher ist das Caffein ein schwächeres Diuretikum als das zentral kaum wirksame Theobromin, welches stets die Nierengefäße zu erweitern vermag. Die diuretische Wirkung des Caffeins ist wahrscheinlich noch durch andere Momente bedingt, so durch die gehemmte Rückresorption in den Harnkanälchen, die Verarmung des Blutes an Eiweiß usw. (Hypodämie), vielleicht auch durch eine spezifische Anregung der sezernierenden

1) J. Mensch, Schweiz. med. Wochenschr. 1926. Nr. 33.

2) W. Stroß u. K. Junkmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 114. 288 (1926).

Elemente der Niere (W. v. Schröder, 1887).¹ Der diuretische Effekt ist individuell verschieden; je geringer die Erregbarkeit der Gefäßzentren, desto sicherer wird die Wirkung. Sie wird daher auch durch Narkotika unterstützt.

Die stärkste Diurese erzeugt das Theophyllin (Theocin). Es ist aber weniger harmlos als Theobromin und erzeugt wie dieses leicht Magen- und Darmstörungen, wirkt daneben aber auch zentral erregend und kann epileptiforme Krämpfe hervorrufen.² Die Diuretika der Caffeingruppe zeichnen sich dadurch aus, daß sie keine Nierenreizung erzeugen. Sie können daher längere Zeit hindurch angewandt werden. Auch ist die Diurese mit einer Ausscheidung von Salzen verbunden, wodurch Dauerwirkungen erzielt werden.

Ein Teil der analeptischen Wirkung des Caffeins ist an die Beschleunigung und Verstärkung der Atmung gebunden. Caffein gehört zu jenen Verbindungen, die die Körpertemperatur zu erhöhen vermögen.

Die Resorption des Caffeins findet leicht statt und zwar sowohl des per os, als des subcutan gegebenen. Da Caffein aber auch in den Verdauungskanal ausgeschieden wird, ist es unsicher, ob die Resorption eine vollständige ist. Das injizierte Caffein reichert sich in der Leber etwas an, verteilt sich im übrigen gleichmäßig im Organismus. J. Mensch (l. c.) konnte die Beobachtung Friedbergs bestätigen, daß das subcutan gegebene Caffein schlechter als das peroral verabreichte resorbiert wird. Zu therapeutischen Zwecken wird aber trotzdem das reine Alkaloid nicht etwa durch Kaffee ersetzt werden können. Dies käme nur für chronische Fälle, wo Caffein zeitweise als Stimulans erwünscht ist, in Betracht. Gegen die Verordnung des Kaffees spreche die ungleiche Dosierung, da der Caffeingehalt des Getränks nicht nur von der Kaffeesorte, sondern auch von der Art der Zubereitung abhängt. Nach Katz wird 80 % des Caffeins extrahiert und dies auch dann nur, wenn 10 Minuten mit siedend heißem Wasser extrahiert wird. Der Kaffeeverordnung fehlt auch die suggestive Kraft der Injektion.

Bei Lähmung der Medulla oblongata kommen per os und subcutan verabreichte Mittel zu spät. J. Jánossy³ empfiehlt intracisternöse Injektion (in die Cisterna cerebello medullaris) für Lobelin und Caffein,

1) Am Beispiel der Entdeckung der diuretischen Wirkung des Theobromins zeigt H. H. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 52. 26 (1926) die Bedeutung der experimentellen Pharmakologie. Beim Kakaogenuß ist niemals eine arzneiliche Wirkung beobachtet worden. Die Entdeckung v. Schröders wäre wahrscheinlich unbeachtet geblieben, wenn der pharmakologisch geschulte Kliniker Chr. Gram daraufhin nicht Versuche an Kranken angestellt hätte, die zur Einführung des Diuretins (s. S. 223) Veranlassung gaben.

2) Über das Wesen der Theocinwirkung s. W. H. Veil und P. Spiro, Münch. med. Wochenschr. 65. 1119 (1918).

3) J. Jánossy, Mediz. Klinik 1926, Nr. 4.

da auch die intravenöse und intracardiale Verabfolgung meist nur für wenige Minuten genüge. Mit Lobelin wurden so $\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ Stunden dauernde Wirkungen erzielt, so daß reichlich Zeit vorhanden war, um durch subcutane Injektionen die Wirkung konstant zu machen. Im allgemeinen wirkt Lobelin besser als Caffein, das Kopfschmerzen und Muskelkrampf als Nebenerscheinungen hervorrufen kann. Da aber Lobelin noch nicht so allgemein verbreitet ist, kann die intracisternöse Caffein-Injektion zu den lebensrettenden Verfahren gezählt werden. Die wirksame Dosis beginnt bei 0,1 g; 0,2 g können schon unangenehme Nebenerscheinungen hervorrufen. Will man einzig auf das Atemzentrum wirken, dann gibt man wie mit Lobelin gleichzeitig etwas Atropin subcutan, wodurch auch Erbrechen und Schweißausbruch vermindert werden.

Die Ausscheidung des Caffeins findet wahrscheinlich in der Hauptsache in Form von Harnstoff statt und das gleiche dürfte für Theobromin und Theophyllin gelten. Ein Teil wird allerdings in mehr oder weniger weit entmethylierter Form im Harn gefunden. Bei Hunden wurde Caffein zum Teil unverändert wiedergefunden, zum Teil in Form der 3 isomeren Dimethylderivate, vorzüglich als Theophyllin. Kaninchen scheiden zwar größere Mengen Caffein im Harn unverändert aus, doch höchstens auch nur $\frac{1}{5}$ der eingenommenen Menge; beim Menschen beträgt dieser Anteil nur etwa 1 %; 10—35 % erscheinen in Form anderer Purinbasen. Man dachte, daß diese Purinalkaloide auch über Xanthin in Harnsäure übergehen könnten und schrieb für eine strenge Gichtdiät die Vermeidung von Kaffee und Tee vor. A. Schittenhelm¹ fand bei einem Hunde nach purinfreier Kost sowohl nach Caffein- wie Theobromingaben die Allantoinmenge im Harn vermehrt, was einer vermehrten Harnsäureausscheidung beim Menschen entsprechen sollte. Resultate anderer Forscher haben aber diese Annahme nicht bestätigt.

Theobromin wird auch zum Teil entmethyliert; ein beträchtlicher Teil kann aber unverändert wiedergefunden werden, im Menschenharn etwa 20 %, in jenem des Hundes 25—50 %. Versuche, die Entmethylierung der Purinalkaloide auch durch herausgenommene Organe, Organbreie oder Organextrakte zu bewirken, gaben keine eindeutigen Resultate. Im Gegensatz zu den nichtmethylierten verbreiteten Purinbasen wird Caffein durch Fäulnisprozesse schwer angegriffen. Ebenso ist die wechselseitige Einwirkung von Caffein und Bakterien, Algen, höheren Pflanzen eine geringe.

Die Purinkörper zeigen eine eigenartige Wirkung auf den Muskel, die der Totenstarre ähnlich ist, aber sich von dieser durch die Reversibilität unterscheidet. Diese Eigenschaft kommt bereits dem Purin zu, besonders stark aber dem Xanthin. Für das Caffein ist sie von Interesse, weil

1) A. Schittenhelm, Therap. Monatssch. 1910. S. 115.

damit die Frage der Verwendung von Kaffee, Thee usw. für sportliche oder militärische Leistungen zusammenhängt. Nach H. Herxheimer¹ ist die reine Muskelwirkung des Caffeins praktisch ohne Bedeutung. Der fördernde Einfluß ist psychischen Nebenwirkungen zuzuschreiben. Die Muskelwirkung ist besonders an Fröschen deutlich wahrnehmbar. Es handelt sich um eine Versteifung der quergestreiften Muskulatur. Bei höheren Konzentrationen tritt rasch eine Verkürzung des Muskels ein, bei niedrigeren ist eine Tonussteigerung vorhanden. Der Muskel spricht leichter an, die Bewegungen werden erleichtert. Die verbesserte Arbeitsleistung läßt sich ergographisch feststellen. Wahrscheinlich handelt es sich bei der Muskelcontractur um zwei Parallelvorgänge, einmal eine „tonische“ Wirkung auf die kontraktile Substanz, dann eine Säureanhäufung im Muskel (Milchsäure). Lokalanästhetika verhindern diese Caffeinstarre des Muskels. Nach J. Schüller und E. Kraké² handelt es sich dabei um die Bildung ähnlicher Doppelverbindungen, wie sie mit Salicylaten bekannt sind.

Dem Monooxypurin (Hypoxanthin) fehlt die muskelerstarrende Wirkung, dagegen erzeugt es Tetanus; Xanthin erzeugt neben Muskelstarre besonders Rückenmarkslähmung. Durch Einführung von Methylgruppen werden diese beiden Einwirkungen abgeschwächt, der Herztonus steigt dagegen an (Filehne).

Über die Bedeutung, die dem Caffein für den Genußwert des Kaffees zukommt, sind die Meinungen geteilt. Während ein Teil der Ärzte und Pharmakologen der des Caffeins beraubten Bohne keinen wesentlichen Wert mehr als Anregungsmittel zusprechen will, sind dem coffeinfreien Kaffee neuerdings warme Befürworter erstanden. Am weitesten ist hier von neueren namhaften Autoren vielleicht H. W. Maier³ gegangen, der bei Additionsversuchen nach Kräpelin bei 13 Personen mit praktisch coffeinfreiem Kaffee (0,03 % Caffein) eine etwa gleich starke anregende Wirkung auf die geistige Arbeit beobachtete wie mit Santoskaffee (mit 1,05 % Caffein). Maier nimmt an, daß die aromatischen Röstprodukte der sogenannten Caffeeingruppe an dieser Stimulierung der geistigen Arbeit schuld sind. E. Bürgi⁴ hält solche Resultate durch Suggestion bedingt. Eine gewisse psychische Beeinflussung durch das warme angenehme Getränk ist wohl unzweifelhaft.⁵ Das Caffein ist entweder das einzige oder doch das hauptsächliche Agens der diuretischen Wirkung des Kaffees, wie M. Tiffeneau und H. Busquet⁶ in Versuchen mit

1) H. Herxheimer, Münch. med. Wochenschr. **69**. 1339 (1922).

2) J. Schüller u. E. Kraké, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **105**. 224 (1925).

3) H. W. Maier, Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie **9**. 224. — **10**. 80 (1921).

4) E. Bürgi, Praxis Bd. **15**. Nr. 1 (1926).

5) s. a. W. Storm van Leeuwen, Studien über die Wirkung von Coffein usw. Basel 1922.

6) M. Tiffeneau u. H. Busquet, Compt. rend. de l'acad. **155**. 857 (1912).

caffeinfreiem Kaffee gezeigt haben. Im Gegensatz zum gewöhnlichen Kaffee vermag der des Caffeins beraubte weder die Wirkung von Schlafmitteln auszuschalten, noch die toxischen Lähmungserscheinungen nach Nicotinabusus auszugleichen (H. W. Maier).

Kontraindiziert ist koffeinhaltiger Kaffee bei Erkrankungen des Herzens und der Gefäße, besonders auch bei Arteriosklerose, bei Nervösen und Nervenkranken, bei Erkrankungen der Nieren.

5. Heterocyklische Basen der Pyrrol-Pyridingruppe

(Pyrrolidin — Piperidin)

Die cyclischen Harnstoffderivate gehören bereits der chemischen Gruppe der heterocyklischen Verbindungen an. Sie sind aber als Abkömmlinge des Harnstoffs gleichzeitig Verbindungen mit mehr oder weniger ausgeprägtem Charakter von Säureamiden. Dadurch ist der Heterocyclus der Aufspaltung leichter zugänglich als in den nun zu behandelnden Verbindungen, die alle das Gemeinsame haben, daß sie wesentlich als Derivate des stickstoffhaltigen Fünf- und Sechsrings erscheinen. Diese Ringe bilden den Kern der Moleküle, der im allgemeinen recht beständig ist, vornehmlich auch der zersetzenden Destillation widersteht, ja unter den Bedingungen dieser Destillation sich vielfach aus nichtcyclischen Verbindungen oder Resten neubilden kann. Es ist daher die Zahl der die Pyrrolreaktion (s. unten) gebenden Verbindungen weit größer als die Zahl der tatsächlich als Pyrrol(-idin)-derivate erkannten Naturstoffe. Ebenso ist auf Grund der Zersetzungsreaktionen (Alkalischemelze, Destillation) die Zahl der eigentlichen Pyridin-(Piperidin)verbindungen überschätzt worden.

Wir teilen die Klasse von Naturstoffen, die hier zusammengefaßt sind, in 3 Gruppen:

- a) die Gruppe des Pyrrols und Pyrrolidins,
- b) die Gruppe des Pyridins und Piperidins,
- c) die Gruppe der Alkaloide mit Pyrrol- und Pyridinkernen.

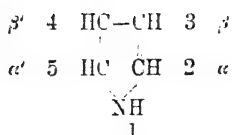
a) Gruppe des Pyrrols und Pyrrolidins¹

Das Pyrrol, C_4H_5N , von Runge 1834 im Steinkohlenteer entdeckt, findet sich in einer ganzen Anzahl einfacher wie auch komplizierter gebauter Derivate in der Natur. Die meisten leiten sich nicht vom Pyrrol selbst, sondern von seinem Tetrahydroprodukt, dem Pyrrolidin², ab.

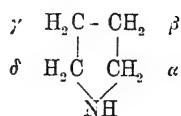
1) J. Schmidt, Die Chemie des Pyrrols und seiner Derivate. 1904.

G. L. Ciamician, Il pirrolo ed i suoi derivati. 1888. — Ber. d. d. chem. Ges. **37**. 4200 (1904).

2) Ein Vorkommen für Pyrrol selbst wird für das ätherische Öl von Citrus bigaradia angegeben [Semmler, Die ätherischen Öle **4**. 375 (1907)]. — Im Pomeranzenöl sollen nach E. u. H. Erdmann (Ber. d. d. chem. Ges. **32**. 1217, 1899) N-Alkylpyrrole aufitreten.



Pyrrol

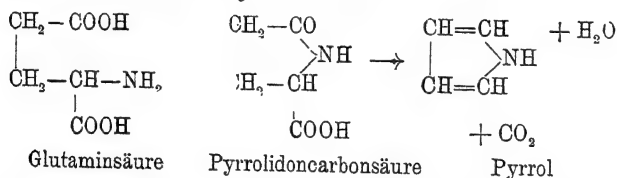


Pyrrolidin

Vom Pyrrol leiten sich isomere Monosubstitutionsprodukte, α und β , ab. Auch das Wasserstoffatom der NH-Gruppe ist vertretbar; so bilden die Pyrrole N-Alkylverbindungen, aber auch durch Wasser leicht spaltbare Metallverbindungen wie Pyrrolkalium $\text{C}_4\text{H}_4\text{NK}$. Das Pyrrol hat also im Gegensatz zum Pyridin auch schwach saure Eigenschaften. Es bildet eine farblose, chloroformähnlich riechende Flüssigkeit, die bei 131° siedet. Es polymerisiert sich leicht und bräunt sich an der Luft. Ein mit Salzsäure getränkter Fichtenspan wird durch Pyrrol feuerrot gefärbt. (Pyrrolreaktion, Name!) Ebenso lassen sich die Pyrrollderivate meist dadurch erkennen, daß sie beim trockenen Erhitzen Dämpfe geben, die den Fichtenspan rot färben.

Die Pyrrolreaktion geben nicht nur alle jene Pyrrollderivate, bei denen nicht sämtliche an den Kohlenstoffatomen befindliche Wasserstoffe substituiert sind, sondern auch zahlreiche andere Verbindungen, die selbst keinen Pyrrolring aufweisen, bei der trockenen Destillation aber in Pyrrollderivate übergeführt werden. Die Pyrrolreaktion kann daher nur mit Kritik für Konstitutionsfragen verwertet werden.¹

In manchen Fällen ist es leicht, die Ursache der Fichtenspanreaktion zu durchschauen. Erhitzt man z. B. Glutaminsäure über 200° , so entsteht als Zwischenprodukt unter Wasserabspaltung zunächst Pyrrolidoncarbonsäure und aus dieser unter weiterem Verlust eines Mol. Wasser und eines Mol. Kohlensäure Pyrrol selbst:



Es sind insbesondere zahlreiche Naturstoffe, die offenbar durch ähnliche Zersetzungs Vorgänge die Pyrrolreaktion liefern. So Glykokoll, Alanin, Leucin, die Serine, Phenylalanin, Tyrosin, Di- und Trioxyphenylalanine², Cystin, Taurin, Asparagin, Arginin, Histidin, Lysin, δ -Aminovaleriansäure, Prolin. Auch verschiedene Basen und Alkaloide geben

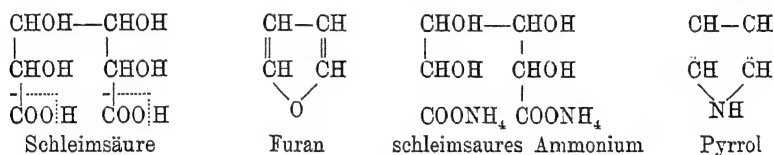
1) Näheres siehe bei C. Neuberg, Salkowski-Festschrift S. 271 (1904). — L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **19**, 46 (1886). — J. Schmidt u. R. Schall, ebd. **40**, 3002 (1907).

2) Mit zum Alaninrest o-ständiger Hydroxylgruppe; s. Fr. Schaaf u. A. Labouchère, Helv. chim. Acta **7**, 362 (1924).

beim Erhitzen für sich allein oder mit Zinkstaub die Rotfärbung des Fichtenspanns. So salzsaures Cadaverin.¹ Spartein gibt die Pyrrolreaktion nach dem Erhitzen mit Zinkstaub, doch ist es noch unsicher, ob hier tatsächlich nur Piperidinringe vorgebildet sind, die durch die pyrogene Reaktion in Pyrrolderivate umgewandelt werden oder ob bereits im Alkaloid der Fünfring präexistiert. Nach dem Erhitzen mit Zinkstaub gibt z. B. auch Morphin die Pyrrolreaktion. Skraup² erhielt Pyrrolbasen bei der Destillation von Cincholoiponsäure mit Kalk. Das Pyrrol selbst ist auch unter den Röstprodukten des Kaffees, im Tabak- und Opiumrauch angegeben worden.

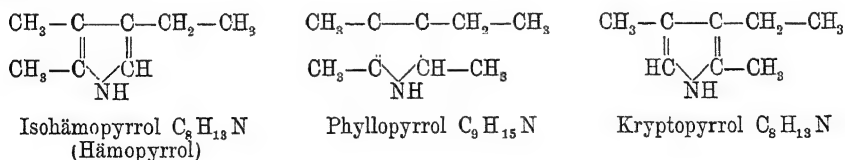
Zahlreiche stickstofffreie Säuren geben beim Erhitzen ihrer Ammoniumsalze allein oder mit Zinkstaub ebenfalls die Pyrrolreaktion. So Oxalsäure, Malonsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Glucuronsäure.

Das dem Pyrrol analog konstituierte Furan gibt eine grüne Fichtenspanreaktion. Die Analogie zwischen Furan und Pyrrol zeigt sich darin, daß ersteres bei der trockenen Destillation der Schleimsäure, das Pyrrol bei der Destillation von schleimsaurem Ammonium gebildet wird:



Durch Reduktion geht Pyrrol, $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$, in Pyrolin $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}$ und dieses weiter in Pyrrolidin (s. u.) über.

Beim energischen reduktiven Abbau von Chlorophyll, welches vier Pyrrolkerne im farbigen Anteil des Moleküls enthält, werden einfache, an den C-Atomen alkylierte Pyrrolbasen erhalten. Die Basen wurden zuerst aus dem Hämin des Blutes gewonnen, daher als Hämopyrrole bezeichnet:³



1) D. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **54**, 19 (1907).

2) Zd. H. Skraup, Monatsh. f. Chem. **17**, 365 (1896).

3) Nencki und seine Mitarbeiter hatten (1901) sowohl aus Hämin wie aus einem Chlorophyllabkömmling durch Reduktion mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium das sogenannte Hämopyrrol erhalten, eine Base der Formel $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$. Diese Verbindung wurde durch Oxydation (Küster, Piloty) in Methyläthylmaleinimid übergeführt und für α -Methyl- β , β -methyläthylpyrrol erklärt, bis Willstätter und Asahina [Annal. d. Chem. **373**, 227 (1910)] zeigten, daß sie nicht einheitlich sei und sie in mehrere Basen zerlegten.

1. Isohämapyrrol, von H. Fischer und Bartholomäus¹, die sie gleichzeitig erhielten, als Hämapyrrol bezeichnet, wiegt unter den Basen quantitativ vor. Es ist tatsächlich α -Methyl- β , β -methyläthylpyrrol, wofür früher das gesamte Reduktionsprodukt gehalten wurde.

2. Phyllopyrrol wurde von Willstätter und Asahina als α , α -Dimethyl- β , β -methyläthylpyrrol erkannt, was auch durch die Synthese (H. Fischer und Bartholomäus 1912, Colacicchi 1912) bestätigt wurde.

3. Kryptopyrrol erhielten H. Fischer und Bartholomäus² aus Häm. Synthetisch ist es kurz vorher von Knorr und Hess³ erhalten worden.

Das Vorkommen von Derivaten des Pyrrols in der Natur ist viel weniger lang bekannt als jenes der Pyridinverbindungen. Seither ist aber gefunden worden, daß einzig Pyrrolverbindungen allgemein verbreitet sind (Proteine), während sich das Vorkommen von Pyridinverbindungen auf Nicotinsäure, ihr Betain (Trigonellin) und die spezifischen Pflanzenbasen beschränkt. Die erste als Pyrrolderivat erkannte natürliche Verbindung war das von Liebermann studierte Hygrin (1895). Pinner vermutete allerdings schon früher im Nicotinmolekül einen Pyrrolidinkern, doch konnte dessen Vorhandensein erst später bewiesen werden. Durch die Arbeiten Willstätters ist dann gezeigt worden, daß die wichtigen Alkaloide der Atropin-(Tropin)-Reihe und die Cocaine kondensierte Ringsysteme des Pyrrolidins und Piperidins enthalten. Mit den Entdeckungen der Pyrrolidin- und Oxypyrrolidincarbonsäure unter den Hydrolyseprodukten der Eiweißstoffe durch E. Fischer und des Hämapyrrols (s. o.), sowie des Tryptophans, die alle in die Jahre 1901—1902 fallen, war die allgemeine Bedeutung der Abkömmlinge des Pyrrols und Pyrrolidins im Stoffwechsel der Organismen deutlich geworden. Der Zusammenhang mit den „Bausteinen“ der Eiweißstoffe ist bei einigen einfacheren Alkaloiden in die Augen springend.

Von Pictet und Court⁴ sind flüchtige Pyrrolbasen bei der Destillation vieler Pflanzenorgane mit Wasserdampf erhalten worden. Pictet bezeichnete diese einfach konstituierten Basen als Protoalkaloide. Sie scheinen aber sehr unregelmäßig aufzutreten. So fanden Ciamician und Ravenna⁵ weder in frischen Tabakspflanzen, noch in Tabakslaugen einfache Pyrrolidinbasen unter den flüchtigen Bestandteilen, wohl aber Isoamylamin. Auch in anderen frischen Pflanzen fanden sie diese Proto-

1) H. Fischer und Bartholomäus, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 3313 (1911).

2) Diss., ebd. **45**, 1979 (1912).

3) Knorr und Hess, ebd. **44**, 2758 (1911).

4) A. Pictet u. Court, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 3771 (1907).

5) Ciamician, Die Naturwissenschaften, **1914**, S. 185.

alkaloide nicht. Andere Autoren haben aber gelegentlich solche Basen gefunden.

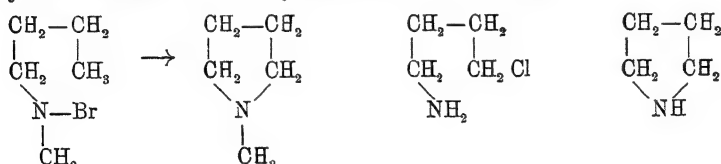
Pictet und Court gaben folgende Basen an:

Pyrrolidin, C_4H_9N , im Rohnicotin und in Mohrrübenblättern. Stark basische Flüssigkeit von unangenehmem, ammoniakalischem Geruch. Kp. 86° .

N-Methylpyrrolin, C_5H_9N , im Rohnicotin; Kp. $79-80^\circ$. Formel nebenstehend. Ein weiteres im schwarzen Pfeffer gefundenes Methylpyrrolin scheint die Methylgruppe an einem Kohlenstoffatom zu tragen. Weitere flüchtige Basen mit Pyrrolkernen fanden die gleichen Autoren in Mohrrübensamen, in der Petersilie und in Cocablättern.

A. Goris und A. Larssonneau¹ fanden ähnliche Basen auch unter den flüchtigen Bestandteilen der Belladonnablätter. Sie geben außer N-Methylpyrrolin noch N-Methylpyrrolidin und ein 1,4-Diamin an, das wohl Putrescin sein dürfte. Ein Tetramethylputrescin ist früher schon von Willstätter und Heubner² in einer verwandten Pflanze (*Hyoscyamus muticus*) gefunden worden (s. S. 87).

N-Methylpyrrolidin, $C_5H_{11}N$. Das natürliche Vorkommen dieser Base konnte erwartet werden. Sie entspricht vollkommen den zu tertiären Basen methylierten proteinogenen Aminen (s. o., Hordenin). Sie wurde aus dem Hygrin über Hygrinsäure erhalten, auch aus Nicotin durch Einwirkung von Silberoxyd. Synthetisch entsteht es aus dem Bromid des Methylbutylamins durch Kondensation mit konz. Schwefelsäure³, ähnlich wie Pyrrolidin aus Chlorbutylamin erhalten wurde.⁴



Der Übergang vom Putrescin in Pyrrolidin beim Erhitzen seines Chlorhydrats ist schon von A. Ladenburg⁵ beobachtet worden.

Das N-Methylpyrrolidin ist eine flüchtige (Kp. 81°), dem Piperidin ähnliche und ähnlich riechende ölige Base.

Physiologisches Verhalten der Pyrrolbasen. Das Pyrrol wirkt zentral lähmend. Es ist ein Blutgift, insofern es hämolytisch wirkt.

1) A. Goris u. A. Larssonneau. Bull. Scienc. Pharmac. **28**, 499 (1921).

2) R. Willstätter u. W. Heubner, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 3869 (1907).

3) K. Löffler u. C. Freytag, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 3427 (1909).

4) S. Gabriel, ebd. **24**, 3231 (1891).

5) A. Ladenburg, ebd. **20**, 442 (1887).

Von 0,1 g an pro Körperkilo ist es deutlich wirksam, 0,25 g wirken bereits letal (Katze, Kaninchen). Die wasserstoffreicheren Basen sind weit giftiger. Pyrrolin¹ und mehr noch Pyrrolidin sind sowohl für Kalt- als Warmblütler zentral lähmende Gifte. N-Methylpyrrolidin erzeugt (wie Pyrrolidin) bei Injektionen von 0,1–0,2 g beim Frosch sehr schnell die für Nicotininjektionen charakteristische Stellung. 0,2 g bewirken bei Katzen Atmungsstillstand. Beim Menschen wird schon durch Einatmen der Dämpfe Übelkeit (Kopfschmerzen, Erbrechen) beobachtet. Die Lösungen erzeugen auf der unverletzten Haut lokale Anästhesie. Der N-Methylpyrrolidinrest ist in den Alkaloiden Nicotin, Cocain, den Tropinbasen enthalten und ist an den Grundwirkungen dieser Alkaloide beteiligt.

Einfachere Pyrrollderivate kommen wahrscheinlich auch sonst noch vor. So dürfte nach E. Winterstein und A. Weinhausen eines der Arecaalkaloide eine Pyrrolbase sein (s. d.).

M. Leprince² fand 1907 in der Mistel (*Viscum album*) ein Alkaloid der einfachen Zusammensetzung $C_8H_{11}N$. Es wurde als flüchtige Base von nicotinähnlichem Geruch beschrieben, die bei der Zinkstaubdestillation Pyrrolidindämpfe gab. M. Guggenheim³ hält die Base für identisch mit Phenyläthylamin, eine Annahme, die vielleicht dadurch an Wahrscheinlichkeit gewinnt, daß in amerikanischen Mistelarten die wirksame p-Oxyverbindung (Tyramin) gefunden wurde. Es handelt sich wohl kaum um eine spezifische Base. Die Familie der Loranthaceen, zu welcher die Mistel gehört, ist zwar chemisch wenig untersucht, doch hat man sonst weder bei den Misteln, noch in Pflanzen verwandter Familien ihnen eigentümliche Basen gefunden. J. Zellner⁴ hat bei einer Untersuchung der Mistel die Base von Leprince nicht gefunden. Doch ist zu berücksichtigen, daß die Mistel als Schmarotzerpflanze in ihrer Zusammensetzung vom Wirt abhängig ist, auf welchem sie wächst (Bardier und Martin-Sans). Während Tyramin blutdrucksteigernd wirkt, wird die Wirkung des Extraktes europäischer Misteln als blutdruckerniedrigend angegeben.⁵

Das Galegin (s. S. 180) ist als ein aliphatisches Amin erkannt worden.

Von noch nicht näher bekannten Verbindungen, die als Pyrrollderivate betrachtet worden sind, seien noch genannt: Das Bufotenin (s. d.), eine von Handovsky aus dem Hautdrüsensekret der Kröte ge-

1) F. W. Tunnicliffe u. O. Rosenheim, *Zentralbl. f. Physiol.* **16**. 93 (1902).

2) M. Leprince, *Compt. rend. de l'acad.* **145**. 940 (1907).

3) M. Guggenheim, *Die biogenen Amine*. 2. Aufl. S. 274.

4) J. Zellner, *Monatsh. f. Chem.* **44**. 277 (1924).

5) Gautier u. Chevalier, *Compt. rend. de l'acad.* **145**. 940 (1907). — J. Tobler, *Schweiz. mediz. Wochenschr.* **1921**. 633. — Maie Shin, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **50**. 549 (1926).

wonnene Base; Stuber und Proebsting¹ gewannen aus dem Blut eine als Pyrrolderivat angesehene Verbindung in Form kristallisierender Salze (Pikrat, Platinat), die sie als die gefäßaktive Substanz des Blutes bezeichneten. D. D. van Slyke und A. Hiller² wiesen unter den Spaltungsprodukten der Gelatine eine durch Phosphorwolframsäure fällbare Base nach, die bei der Aufteilung des basischen Hydrolysengemisches nach Kossel und Kutscher in der Lysinfraktion verbleibt. In der Gruppenbestimmung nach van Slyke wird sie beim Histidin mitberechnet. Die Hälfte des Stickstoffs ist in Form einer NH_2 -Gruppe vorhanden. Nach van Slyke und Robson³ hat das Kupfersalz die Zusammensetzung $(\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_2)_2\text{Cu}$. Die Verbindung gibt die Pyrrolreaktion und es wird in ihr ein Dioxypyrrolalanin vermutet.

Einiges Interesse erregten die Arbeiten von N. Troensegaard⁴, der in den Proteinen im Gegensatz zur Peptidtheorie E. Fischers komplizierte Systeme von Pyrrol- und Pyridinringen annimmt, die dann bei der fermentativen oder Säurespaltung die bekannten Aminosäuren liefern sollten. Sicher nachgewiesen sind bisher in den Proteinen als Bausteine nur Prolin und Oxyprolin.

Prolin, α -Pyrrolidincarbonsäure, $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$, von E. Fischer⁵ bei
 CH_3-CH_2- der Hydrolyse von Casein aufgefunden, von Will-
 $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ stätter⁶ gleichzeitig (1901) synthetisch dargestellt.
 NH Spaltungsprodukt der Eiweißstoffe. Im freien Zustand
 bisher selten nachgewiesen (Keimpflanzen von *Lupinus*
albus, *Cortinellus shiitake*, Hefe, Ochsenhirn. In den Eiweißstoffen scheint
 es nie zu fehlen.

Gelatine enthält nach Dakin⁷ 9,5 %. Es wurde auch in einigen Protaminen nachgewiesen (Thyminin, Percin). Die Samenglobuline enthalten meist 3—5 %; die Gliadine sind sehr prolinreich; aus Weizengliadin wurden über 13 % Prolin erhalten, aus Hordein der Gerste 13,7 %. Auch im Eiweiß von Pilzen (*Boletus* 2 %) und von Bakterien tritt es auf. Es kann sowohl bei der Hydrolyse der Eiweißstoffe mit Säuren wie mit Alkalien gewonnen werden und ist, wie nunmehr festgestellt, ein primäres Spaltungsprodukt. Flache, hygroskopische Nadeln. F. 206—209°. Leicht löslich in Wasser und Alkohol. Schmeckt süß. Linksdrehend.

1) B. Stuber und E. A. Proebsting, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **41**. 263 (1924).
 — *Verhdl. d. d. Ges. f. innere Med.* **1925**. S. 416.

2) D. D. van Slyke und A. Hiller, *Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak.* **11**. 359 (1921).

3) D. D. van Slyke und W. Robson, *ebd.* **35**. 586 (1926).

4) N. Troensegaard, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **112**. 86 (1921).

5) E. Fischer, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **33**. 151 (1901).

6) R. Willstätter, *Ber. d. d. chem. Ges.* **33**. 1160 (1901).

7) H. D. Dakin, *Journ. Biol. Chem.* **44**. 499 (1920).

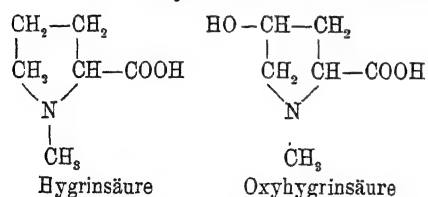
Synthesen: Nach Willstätter¹ aus α , δ -Dibrompropylmalonester und Ammoniak (s. Hygrin). Nach E. Fischer² aus γ -Phthalimidopropylbrommalonester und Ammoniak. Nach Sörensen³ durch Kondensation von α -Amino- δ -oxyvaleriansäure Aus Piperidin über dessen Benzoylverbindung. Aufspaltung zur Benzoyl- δ -amino- α -bromvalerinsäure und Erhitzen der letzteren mit rauchender Salzsäure.⁴

Oxyprolin, γ -Oxypyrrolidin- α -carbonsäure, $C_5H_9NO_3$. Von E. Fischer⁵ unter den Hydrolysenprodukten der Gelatine entdeckt. Die ursprüngliche Ausbeute von 3 % konnte von Dakin bis auf 14,1 % erhöht werden. Wahrscheinlich wie Prolin in Eiweißstoffen allgemein verbreitet, bisher aber selten isoliert. Aus Edestin der Hanfsamen in einer Ausbeute von 2 % gewonnen. Im Oxyhämoglobin des Pferdes (1 %), Casein (0,25 %).

Oxyprolin kristallisiert in großen, rhombischen Tafeln. Schmeckt sehr süß. In Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich. Linksdrehend.

Die Aufklärung der Konstitution und die Synthese verdankt man H. Leuchs und dessen Mitarbeitern.⁶ Entsprechend den beiden asymmetrischen C-Atomen sind zwei Paare von isomeren aktiven Verbindungen möglich. Sie sind alle dargestellt worden.⁷ Das natürliche Oxyprolin ist die l-a-Verbindung. Das racemische a- γ -Oxyprolin stellte Leuchs (1905) durch Einwirkung von Ammoniak auf δ -Chlor- α -bromvalerolaktol dar; in analoger Weise erhielten Leuchs und Felser durch Anwendung von Methylamin die entsprechende γ -Oxyhygrinsäure.

N-Methylderivate von Prolin und Oxyprolin: Hygrinsäure



und Oxyhygrinsäure. Nur die letztere ist nach bisherigen Erfahrungen ein Naturprodukt. Hygrinsäure wurde von C. Liebermann bei der Oxydation von Hygrin und Cuskygrin mit Chromsäure

erhalten. Liebermann und G. Cybulski erkannten sie als eine Carbonsäure des N-Methylpyrrolidins, da diese Base bei der trockenen Destil-

1) R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **33**. 1160 (1901).

2) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **34**. 454 (1901).

3) S. P. L. Sörensen, Compt. rend. Labor. Carlsberg **6**. 137 (1905). — S. a. Sörensen u. A. C. Andersen, ebd. **7**. 72 (1908).

4) E. Fischer u. G. Zemplen, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 2989, 1022 (1903).

5) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **35**. 2660 (1902).

6) H. Leuchs, ebd. **38**. 1937 (1905). — H. Leuchs u. H. Felser, ebd. **41**. 1726 (1908). — H. Leuchs, M. Gina u. F. W. Brewster, ebd. **45**. 1962 (1912). — H. Leuchs u. F. W. Brewster, ebd. **46**. 986 (1913).

7) H. Leuchs u. Bormann, ebd. **52**. 2086 (1919) — S. a. W. Traube, R. Johow u. W. Tepohl, ebd. **56**. 1861 (1923).

lation der Hygrinsäure resultierte. Die Annahme, daß es sich um die α -Carbonsäure handle, wurde von Willstätter durch die Synthese bestätigt (s. Hygrin). Der Methylester der Hygrinsäure entsteht bei der Destillation des Stachydrins.¹ Diese Umlagerung von Betainen in die isomeren Ester der tertiären Aminosäuren ist zuerst von P. Gries² am *m*-Trimethylbenzbetain gezeigt worden. R. Willstätter hat dann in einer Reihe ausgedehnter Versuche diese Reaktion an aliphatischen α -Aminosäuren³ und aromatischen⁴ Aminosäuren studiert. Durch seine Untersuchungen wurde das rätselhafte Verhalten zahlreicher Alkaloid-Spaltungs- und -Oxydationsprodukte bei der erschöpfenden Methylierung erklärt. Willstätter konnte zeigen, daß die Beständigkeit gewisser Jodmethylate von alkyltierten Aminosäuren gegen Alkalien, beziehungsweise der entsprechenden Betaine beim Erhitzen, auf die α -Stellung von Amino- und Carboxylgruppe zurückzuführen sei. Dagegen haben sich unbeständige Ammoniumjodide, sowie Betaine, als Derivate von β -Aminosäuren erwiesen. Das γ -Trimethylbutyrobetain ist gegen Alkali beständig, zerfällt in der Hitze ohne Bildung von Aminosäureester quantitativ in Trimethylamin und Butyrolacton. Das einfachste δ -Betain endlich, das δ -Trimethylvalerobetain, lieferte neben reichlichen Mengen des isomeren δ -Dimethylaminovaleriansäuremethylesters δ -Valerolacton und Trimethylamin.

γ -Oxyhygrinsäure, $C_6H_{11}NO_3$. In der Rinde von *Croton gubouga*, die in Transvaal von den Eingeborenen gegen die Malaria benutzt wird, fanden J. A. Goodson und H. W. B. Clewer⁵ die 4-Oxyhygrinsäure, deren Konstitution sich aus der Tatsache ergab, daß sie bei der Methylierung mit Jodmethyl und Alkali in ein Gemisch der stereoisomeren Oxyprolinbetaine Betonicin und Turicin sich überführen ließ.

Der alkoholische Extrakt der von Lipoiden befreiten zerkleinerten Rinde wurde nach Befreiung von einem teerigen Zersetzungsprodukt durch Aufnehmen mit Wasser, Reinigung mittels basischem Bleiacetat, Entbleiung durch Schwefelwasserstoff eingedampft und hierauf mit absolutem Alkohol ausgezogen. Aus diesen alkoholischen Lösungen konnte nach Abscheidung sirupöser Rückstände die Oxyhygrinsäure in einer Ausbeute von 0,2 bis 0,4 % der Rinde in Form farbloser Nadeln oder Prismen gewonnen werden.

Die Oxyhygrinsäure kristallisiert aus Wasser mit einem Molekül H_2O . Sie ist nicht hygroskopisch, sehr leicht löslich in Wasser mit saurer Reaktion gegen Lackmus. Geschmack ist wenig ausgesprochen.

1) G. Trier, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **67**, 324 (1910).

2) P. Gries, *Ber. d. d. chem. Ges.* **6**, 585 (1873).

3) R. Willstätter, *ebd.* **35**, 584 (1902).

4) R. Willstätter u. Kahn, *ebd.* **37**, 401, 1853 (1904).

5) J. A. Goodson u. H. W. B. Clewer, *Journ. Chem. Soc.* **115**, 923 (1919).

Sie hat keinen Schmelzpunkt; zersetzt sich gegen 242° . Starke Pyrrol- (Fichtenspan-) Reaktion. Linksdrehend $(\alpha)_D = -85,4^{\circ}$. Löst Kupferoxyd unter Bildung des Kupfersalzes $C_{12}H_{20}O_4N_2Cu + 4$ (oder 5) H_2O ($Cu = 18,1\%$ wasserfrei).

Betaine von Prolin und Oxyprolin

Stachydrin¹. Prolinbetain, $C_7H_{13}NO_2 + H_2O$. Entdeckt in den Knollen von *Stachys tuberosa* (A. v. Planta und E. Schulze).² In den Blättern von *Citrus aurantium*³, in Zitronenschalen, *Galeopsis grandiflora*, *Betonica officinalis*. Im dalmatinischen Insektenpulver, das sind die gepulverten Blüten von *Chrysanthemum cinerariifolium*, wurde früher ein kompliziertes Alkaloid Chrysanthemin beschrieben. Diese Verbindung ist nicht einheitlich und enthält Stachydrin neben Cholin.⁴ In *Chrysanthemum sinense*.⁵ Im Alfalfahen⁶, in der Luzerne (*Medicago sativa*).⁷ Stachydrin kommt auch im Zitronensaft vor, ist aber ohne vorbeugende oder Heilwirkung gegen Skorbut (s. bei Vitamine).

Unter den Extraktstoffen von *Aktinia equina* fanden D. Ackermann, F. Holtz und H. Reinwein⁸ die quaternären Basen Tetramin, Methylpyridylammoniumhydroxyd und eine dritte, die Aktinin genannt wurde, die aber wahrscheinlich mit Stachydrin identisch ist. Damit würde Stachydrin auch im Tierreich auftreten.

Stachydrin ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. Es bildet durchsichtige Kristalle mit einem Molekül Kristallwasser. Schmeckt unangenehm süßlich. F. 235° . In den zuerst bekannt gewordenen Fundorten wurde es in optisch inaktiver Form nachgewiesen.

Im Kraute von *Galeopsis grandiflora* wie in den Blättern von *Citrus aurantium* fanden wir ein optisch aktives Stachydrin, dessen salzsaures Salz in etwa 5%iger Lösung für $\alpha_D = -26,5^{\circ}$ zeigte.

Das salzsaure Salz, $C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl$, kristallisiert in großen, durchsichtigen, wasserfreien Prismen, die sich in Wasser sehr leicht und auch in kaltem absoluten Alkohol lösen (1:12,8). Schmilzt unter Zersetzung bei 235° .

1) E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**. 233 (1909). — **67**. 81 (1910). — **76**. 258. — **79**. 235 (1912).

2) A. v. Planta u. E. Schulze, Ber. d. d. chem. Ges. **26**. 939 (1893). — Arch. d. Pharm. **231**. 305 (1893).

3) E. Jahns, Ber. d. d. chem. Ges. **29**. 2065 (1896).

4) K. Yoshimura u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 290 (1912).

5) K. Yoshimura, ebd. **88**. 334 (1914).

6) H. Steenbock, Journ. Biol. Chem. **35**. 1 (1918).

7) H. B. Vickery, Journ. Biol. Chem. **61**. 117 (1924).

8) D. Ackermann, F. Holtz u. H. Reinwein, Zeitschr. f. Biolog. **79**. 113 (1923). — **80**. 61, 131 (1923).

Zum Nachweis des Stachydrin eignet sich neben der Fichtenspanreaktion (Pyrrolreaktion) besonders das Chloraurat $C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$. Es bildet vierseitige Blättchen von rhombischem Habitus. (Eine ähnliche Form zeigt auch das normale Trigonellinaurat, doch lassen sich die Verbindungen durch den Schmelzpunkt leicht unterscheiden.) Es ist in kaltem Wasser sehr schwer, auch in heißem Wasser nicht ganz leicht löslich. Schmilzt um 225° unter Zersetzung. Platindoppelsalz, $(C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$. Durch Fällen der alkoholischen Lösung mit alkoholischer Platinchloridlösung. Sehr leicht löslich in Wasser und verdünntem Alkohol, schwer löslich in 80 %igem Alkohol, unlöslich in absolutem. Kristallisiert aus starkem Alkohol in Nadeln. Aus Wasser in großen orangeroten rhombischen Kristallen mit 2 Molekülen Kristallwasser oder in unscheinbaren Formen mit 4 Molekülen Wasser. Das schön kristallisierende Salz ist von K. v. Haushofer gemessen worden.¹

Die Konstitution des Stachydrins ergab sich einmal aus dessen Abbau zu Hygrinsäure (s. d.), dann durch den Aufbau durch Methylierung² der durch Oxydation von Cusckhygrin gewonnenen Hygrinsäure. Stachydrin läßt sich auch durch Methylierung von Prolin oder prolinhaltigen Proteinhydrolysaten gewinnen.³

Stachydrin ist physiologisch indifferent, wie alle natürlichen Betaine. Es widersteht auch der Fäulnis.⁴ Das eingenommene Stachydrin erscheint unverändert im Harn (E. Schulze und G. Trier).

Betonicin und Turicin, γ -Oxystachydrin, γ -Oxyprolinbetain, $C_7H_{13}NO_3$. In *Betonica officinalis* und *Stachys silvatica* fanden E. Schulze und G. Trier⁵ das Betonicin. Die „Betainfraktion“ aus *Betonica* erwies sich als komplizierter zusammengesetzt. A. Küng und G. Trier⁶ wiesen darin neben dem Betonicin ein stereoisomeres Betain nach, das Turicin, das das Betonicin auch in *Stachys silvatica* begleitet. Durch Methylierung von Oxyprolin erhielt A. Küng⁷ ein Gemisch beider.

Die beiden Betaine lassen sich trennen, indem man erst die freien Basen, dann die in salzsaure Salze verwandelten Fraktionen mit Alkohol behandelt. Beim Digerieren der freien Betaine mit Alkohol wird haupt-

1) Arch. d. Pharm. **231**. 310 (1893).

2) G. Trier, Dissertation Zürich. 1910. — E. Schulze u. G. Trier, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 4654 (1909).

3) R. Engeland, ebd. **42**. 2962 (1909). — Arch. d. Pharm. **247**. 463 (1909).
E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69**. 326 (1910).

4) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biolog. **64**. 44 (1914).

5) E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**. 258. — **79**. 236 (1912).

6) A. Küng u. G. Trier, ebd. **85**. 209 (1913).

7) A. Küng, ebd. **85**. 217 (1913).

sächlich Betonicin gelöst, während Turicin zurückbleibt. Die beiden salzsauren Salze verhalten sich umgekehrt. Man erhält somit reines salzsaures Turicin, indem man den ungelösten Teil der freien Basen mit überschüssiger Salzsäure zur Trockne eindunstet und mit wenig absolutem Alkohol auszieht.

Betonicin kristallisiert aus Alkohol in kurzen, abgestumpften Pyramiden. Reagiert neutral, schmeckt süß; enthält 1 Mol H_2O . In Wasser sehr leicht, in kaltem absolutem Alkohol schwer löslich. Nicht hygroskopisch. Zersetzt sich bei 243 bis 244°. Gibt die Fichtenspanreaktion der Pyrrolderivate. $(\alpha)_D^{15} = -36.60^\circ$.

Das salzsaure Salz, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$, kristallisiert aus heißem Alkohol in prismatischen Nadeln. Leicht löslich in Wasser und heißem Alkohol, ziemlich schwer in kaltem Alkohol. Das salzsaure Salz dreht ebenfalls links $(\alpha)_D^{15} = -24.79^\circ$. Nicht hygroskopisch.

Chloraurat, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$. Schmelzpunkt 231 bis 242° unter Zersetzung. Gelbe, zu fächerartigen Drusen vereinigte Kristallblättchen. In kaltem Wasser schwer löslich. Verdünnte Lösungen werden aber nicht gefällt.

Platinsalz, $(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{PtCl}_6 + 2\text{H}_2\text{O}$; $\text{H}_2\text{O} = 4,71\%$. Prismen; zersetzt sich bei 225 bis 226°.

Das freie Turicin und seine Salze sind rechtsdrehend. Turicin kristallisiert aus siedendem Alkohol in langen durchsichtigen, glänzenden, flachen Prismen, bei rascher Abkühlung in feinen glänzenden Nadeln. 1 Mol. H_2O . Schmeckt süß. Die Kristalle verwittern im Exsikkator. Nicht hygroskopisch, Reagiert neutral. Pyrrolreaktion. Zersetzt sich bei 249°. $(\alpha)_D = +36.26^\circ$.

Das salzsaure Salz bildet aus Alkohol feine, glänzende Nadeln. Zersetzungspunkt 223°. Leicht löslich in Alkohol. Nicht hygroskopisch. $(\alpha)_D = +24.65^\circ$.

Goldsalz, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3 \cdot \text{HAuCl}_4$, fällt in sehr konzentrierter Lösung. Bildet aus Wasser umkristallisiert schöne, glänzende, zu Drusen vereinigte Prismen. Zersetzt sich bei 232°.

Platinsalz, $(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{PtCl}_6 + \text{H}_2\text{O}$, $\text{H}_2\text{O} = 2,41\%$. Kristalle. Zersetzungspunkt 223°.

Als Begleiter des Glykokollbetains fanden wir in jungen Pflanzen von *Vicia sativa* Verbindungen, die dem Betonicin und Turicin sehr ähnlich sich erwiesen. Im Gegensatz zu den bisher von uns erhaltenen Betainen vermochten sie aber Silber- und Kupferoxyd aufzulösen. Ihre Betainnatur erscheint vorläufig fraglich. Wir vermuteten, daß es sich um unvollkommen methylierte Aminosäuren der Pyrrolgruppe handelt¹.

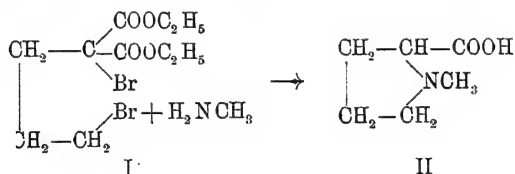
1) E. Schulze und G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. 79. 236 (1912).

Verhältnismäßig einfach gebaute Abkömmlinge des N-Methylpyrrolidins findet man unter den Nebenalkaloiden des Cocains, die sogenannten Hygrine. Näher untersucht sind das Hygrin und das Cuskygrin.

Hygrine

Der Name stammt¹ von Fr. Wöhler, in dessen Laboratorium das Hygrin, $C_8H_{15}NO$, in rohem Zustande von W. Lossen 1862 erhalten wurde. Hygrin bildet eine stark basisch reagierende Flüssigkeit, die sich mit Wasserdämpfen leicht verflüchtigt und bei gewöhnlichem Druck unter geringer Zersetzung zwischen $193-195^\circ$ siedet. Schwach linksdrehend. Herzgift.

Konstitution.² Liebermann und Mitarbeiter erhielten bei der Oxydation mit Chromsäure die Hygrinsäure, $C_8H_{11}N \cdot COOH$, die bei der trockenen Erhitzung Kohlensäure abspaltete und in eine Base überging, deren Konstitution als N-Methylpyrrolidin durch die Identität mit der schon früher von Ciamician synthetisch erhaltenen Verbindung bewiesen wurde. Daß die Seitenkette der Hygrinsäure und damit auch des Hygrins sich in der α -Stellung zum Stickstoff befinde, wurde aus der leichten Abspaltbarkeit der Carboxylgruppe geschlossen. Bewiesen wurde diese Annahme erst durch die von R. Willstätter und Ettlinger³ ausgeführte Synthese der Hygrinsäure aus Dibrompropylmalonester und Methylamin. Unter Ringschluß entstand unter anderen auch die Verbindung I, die bei der Verseifung zwei Moleküle Alkohol und ein Molekül Kohlensäure abspaltete und in Hygrinsäure II überging.



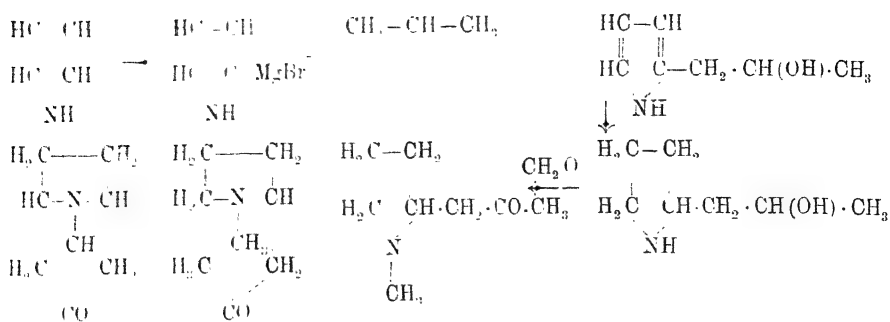
Die Seitenkette des Hygrinmoleküls $-C_3H_5O$ enthält jedenfalls eine Ketogruppe, da die Base mit Hydroxylamin ein Oxim bildet. Aus Gründen der Analogie mit Tropinon bevorzugte Willstätter die Gruppierung $-\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ gegenüber $-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$. Die Synthese des Hygrins von K. Hess⁴ bestätigte diese Annahme. Sie kann durch die folgenden Formelbilder illustriert werden:

1) Von hygro = feucht, weil sie flüssig sind.

2) C. Liebermann und Mitarbeiter (G. Kühling, O. Cybulski, F. Giesel), Ber. d. d. chem. Ges. **22**. 675 (1889). — **24**. 407 (1891). — **26**. 851 (1893). — **28**. 578. (1895). — **29**. 2050 (1896). — **30**. 1113 (1897).

3) R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **33**. 1160 (1900). — R. Willstätter und Ettlinger, ebd. **35**. 620 (1902). — Annal d. Chem. **326**. 91 (1903)

4) K. Hess, Ber. d. d. chem. Ges. **46**. 3113. 4104 (1913).

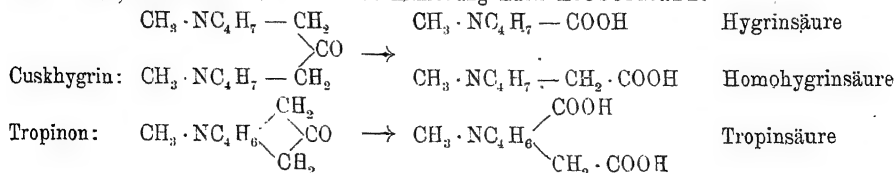
Tropinon, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$.Hygrin, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$.

Die letzte Stufe dieser Synthese ist dadurch bemerkenswert, daß der Formaldehyd hier gleichzeitig methylierend und oxydierend wirkt.¹

Cuskhygrin, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, kommt neben Hygrin in den sogenannten Cuskoblättern vor. Es wurde von Liebermann entdeckt und als nahe verwandt mit dem vorigen erkannt, da bei der Oxydation ebenfalls Hygrinsäure erhalten wurde. Es bildet ein farbloses Öl von schwachem Geruch. $\text{Kp}_{32} = 185^\circ$, $\text{Kp}_{14} = 152^\circ$. Inaktiv. Mit Wasser ist es mischbar und bildet ein Hydrat mit $3\frac{1}{2}$ Molekülen Kristallwasser, F. 40° . Es bildet zweisäurige Salze, von denen das gut kristallisierende Nitrat zu seiner Abscheidung und Trennung vom Rohhygrin dient. Es enthält 2 CH_3 -Gruppen an tertiären Stickstoffatomen und gibt die Ketonreaktionen. Alle diese Eigenschaften deuten auf die symmetrische Konstitutionsformel $\text{CH}_3 \cdot \text{NC}_4\text{H}_7 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_7\text{N} \cdot \text{CH}_3$, die Liebermann dem Cuskhygrin gegeben hat.² Gegen die Gruppierung $-\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2-$ spricht aber, daß sich mit Oxalester, Benzaldehyd usw. die aktiven Methylengruppen nicht nachweisen lassen. Die Bildung zweier isomerer Hydrazone und die Reaktion mit N_2O_3 in Gegenwart von Natriumalko-

1) S. a. K. Hess und Mitarb. (F. Merck, Cl. Uibrig). ebd. 46. 4104 (1913). — 48. 1886, 1974, 2067 (1915).

2) Der Verfasser hat in seiner Promotionsarbeit (Zürich 1910) Stachydrin durch Destillation in Hygrinsäuremethylester übergeführt und die erhaltenen Derivate mit jenen identifiziert, die er durch Oxydation von Cuskhygrin erhielt. Liebermann und Cybulski hatten (1895) angegeben, daß bei der Oxydation von Cuskhygrin neben Hygrinsäure noch eine andere Säure entstehe. Das Oxydationsprodukt von Cuskhygrin wurde von mir zwecks Nachweises dieser Säure nur zum Teil auf hygrinsäures Kupfer verarbeitet. Ein Teil wurde mit Alkohol und Salzsäure verestert und die in Freiheit gesetzten Ester im Vakuum fraktioniert. Der bei höherer Temperatur übergegangene Anteil gab ein bei 134° schmelzendes Goldsalz mit 38,44% Au, was genügend gut für ein Homohygrinsäureäthylester-Chloraurat (Au = 38,58%) stimmt. Die Oxydation des Cuskhygrins wurde jener des Tropinons zu Tropinsäure in Parallele gestellt. Dieser Befund (Disseration S. 62) unterstützt die ältere Formulierung nach Liebermann:



holat nach W. Traube ließen K. Hess und H. Fink¹ die Formulierung: $\text{CH}_3 \cdot \text{NC}_4\text{H}_7 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CO} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{C}_4\text{H}_7\text{N} \cdot \text{CH}_3$, vorziehen. Indessen führte der Hofmannsche Abbau der hydrierten Cuskygrine zu n-Undecan und n-Undecanol (6), was doch wieder für die Liebermannsche Formel spricht.² Sowohl durch Behandeln mit Alkali wie mit Salzsäure bei 170°—180° ließ sich Cuskygrin in Hygrin überführen.³

b) Gruppe des Pyridins und Piperidins

Das Pyridin⁴ wurde 1851 von Anderson entdeckt, als er die Basen des sogenannten Dippelschen Öls, das bei der Destillation von Knochen erhalten wird, eingehend untersuchte. Er fand darin weiter das Lutidin und Collidin und erkannte, daß es sich um eine neue Klasse von Basen handle, die sich von den bisher bekannten unterschied (Anilin des Steinkohlenteers und die kurz vorher entdeckten künstlichen aliphatischen Amine). Das Pyridin wurde dann auch unter den Produkten der trockenen Destillation der Steinkohlen und anderer bituminöser Materialien aufgefunden. Seine Beziehungen zur Alkaloidchemie ergaben sich einmal durch den Abbau einiger Alkaloide, wie Trigonellin, Nicotin, Cinchonin zu Pyridin bei eingreifenden Operationen, wie Zinkstaubdestillation, Alkalischnmelze, dann durch die Oxydation von Alkaloiden, wie Nicotin, Cinchonin, Chinin, Narcotin, Berberin usw. zu Pyridin-mono-, -di- und -tricarbonsäuren. Die nähere Erforschung hat dann gezeigt, daß vom Pyridin selbst sich nur wenige Alkaloide ableiten lassen und die Großzahl der Alkaloide den Pyridinkern nur in Form kondensierter Ringe, zudem meist noch in reduziertem Zustand, aufweist (s. S. 19).

Das Pyridin bildet eine farblose, intensiv und eigentümlich riechende Flüssigkeit; es ist mit Wasser und Alkohol mischbar, siedet bei 115°. Es bildet ein Nebenprodukt der Steinkohlendestillation und wird besonders zum Denaturieren von Spiritus verwendet. Es ist für Frösche sehr giftig, wenig aber für Säugetiere. Auch sein Desinfektionsvermögen ist gering. Es diente mitunter als Mittel gegen Asthma. Im Tierkörper wird es leicht methyliert und als Methylpyridiniumhydroxyd ausgeschieden. Bei der Reduktion wird es in das viel giftigere Piperidin übergeführt.

Schon 1846 hatte Anderson im Steinkohlenteer eine Base gefunden, die er Picolin nannte, und die wegen der gleichen Zusammensetzung mit

1) K. Hess u. H. Fink, Ber. d. d. chem. Ges. **48**. 1986 (1915). — **53**. 781 (1920).

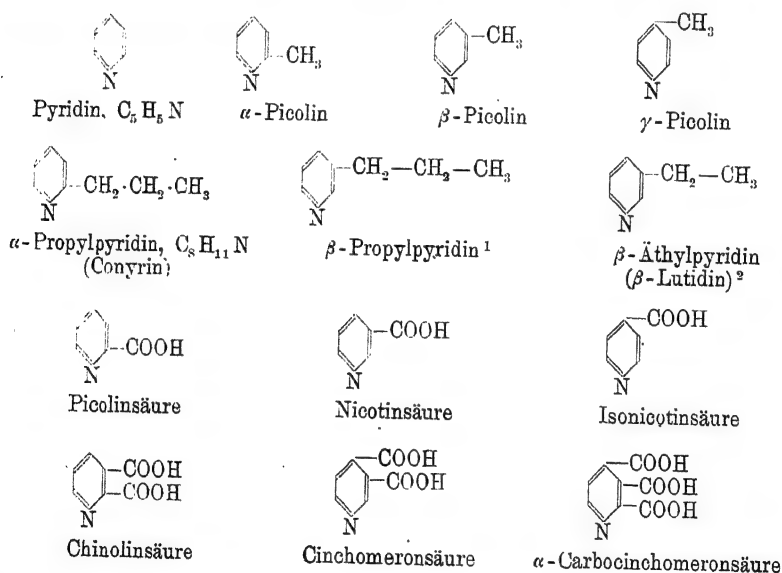
2) K. Hess u. R. Bappert, Annal. d. Chem. **441**. 137, 151 (1925). — Cuskygrin-jodmethylat verharzt beim Abbau nach Hofmann. Die Reduktion führt zu 2 isomeren Dihydrocuskygrinen, die durch Oxydation wieder Cuskygrin liefern, also noch das C-Skelett des Cuskygrin aufweisen.

3) K. Hess u. F. Anselm, Ber. d. d. chem. Ges. **54**. 2310 (1921).

4) W. Königs, Studien über die Alkaloide 1880. — S. Metzger, Pyridin, Chinolin und deren Derivate 1885. — A. Calm-Buschka, Die Chemie des Pyridins und seiner Derivate 1889.

dem Anilin besonderes Interesse fand. Noch 1869 war die Ursache dieser Isomerie ungeklärt. Unabhängig voneinander sprachen G. Körner (1869) und Dewar (1870) die Meinung aus, die Pyridinbasen könnten eine den Benzolderivaten analoge Konstitution besitzen und das Pyridin könnte als ein Benzol aufgefaßt werden, bei welchem eine CH -Gruppe durch N ersetzt sei. Diese Anschauung erwies sich in der Folge als ungemein fruchtbar und sie wurde allgemein akzeptiert. Dewar hatte auch schon darauf hingewiesen, daß die Beziehung des Chinolins zum Pyridin die analoge sei wie jene des Naphthalins zum Benzol. Das Picolin Andersons wurde später als ein Gemisch von 3 Isomeren, α -, β - und γ -Picolin erkannt. Durch die Auszeichnung einer Stellung (N) im Sechsering sind in der Reihe des Pyridins bereits 3 isomere Monosubstitutionsprodukte möglich.

Die folgende Übersicht gibt ein Bild über die Konstitution derjenigen Pyridinderivate, die insbesondere für die Alkaloidchemie von größerem Interesse sind.



Von den zahlreichen natürlichen Pyridinderivaten ist keines allgemein verbreitet. Insbesondere ist keine Aminosäure von Proteinen bekannt, die als Pyridinabkömmling betrachtet werden könnte, obwohl solche vermutet und in den Eiweißhydrolysaten gesucht wurden. Das

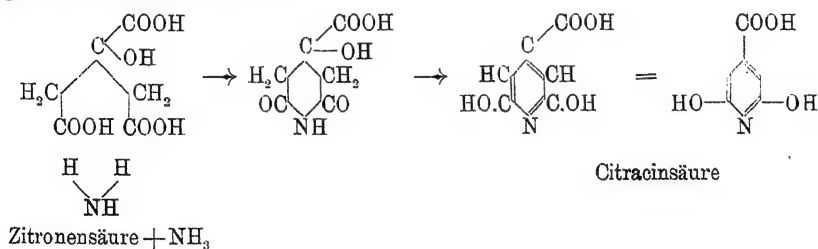
1) Die Pyridinhomologen der Formel $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ werden auch als Collidine bezeichnet (s. S. 109). Das β -Propylpyridin soll einen Bestandteil des Tabakrauchs bilden (Le Bon und Noël 1880).

2) Die Pyridinhomologen der Formel $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$ heißen Lutidine. Das β -Lutidin wurde außer beim Abbau des Chinins, Cinchonins, Strychnins und Brucins, ebenfalls im Tabakrauch gefunden.

Pyridin selbst ist in unveränderten Naturstoffen niemals, weder frei noch gebunden gefunden worden. Im Wasserdampfdestillat von geröstetem Kaffee sind 200—400 mg Pyridin pro kg Kaffee enthalten.¹ Nach V. Grafe² ist im Kaffeeöl ein Pyridinderivat enthalten, das den spezifischen Geruch des gerösteten Kaffees bedingen soll. Nach Fr. Kutscher³ enthält der Kaffee-Extrakt Methylpyridiniumhydroxid. Die gleiche Verbindung ist auch im Menschenharn nach Kaffeegenuß, sowie im Harn von Rauchern nachgewiesen worden. Dieser Befund ist offenbar so zu erklären, daß der menschliche Organismus das aufgenommene Pyridin zu der quaternären Ammoniumbase methyliert, wie dies zuerst für den Hund (His 1887) sichergestellt wurde. Das Pyridin des Tabakrauchs entstammt offenbar der Zersetzung der Pyridinalkaloide (Nicotin) des Tabaks, das Methylpyridin des Kaffee-Extrakts jener des Trigonellins.

Pyridinartige Verbindungen sind hie und da in pflanzlichen Produkten angegeben worden. Nach Kummert enthält das ätherische Öl der Blüten von Cheiranthus Cheiri neben andern Stickstoffverbindungen (Indol, Anthranilsäuremethylester) pyridinähnliche. Solche Angaben sind vorläufig mit Reserve aufzunehmen. Das Methylpyridin (Methylpyridinammoniumhydroxyd) ist bisher nur in tierischen Extrakten (Krabben) nachgewiesen worden. Die verbreitetste Pyridinbase ist das Trigonellin, das neuerdings auch in tierischen Extrakten gefunden wurde. Die ihm entsprechende Nicotinsäure ist vielleicht auch verbreitet, bisher aber nur ganz vereinzelt nachgewiesen.

Eine eigenartige Verbindung deren Nachweis bisher ohne Analogie steht, ist die Citracinsäure, die E. O. v. Lippmann⁴ in schlecht gelagerten Zuckerrüben fand.



Die Formelreihe zeigt, daß diese Säure, die offenbar als ein Produkt pathologischer Vorgänge aufzufassen ist, in einfacher Weise durch Kondensation von Zitronensäure mit Ammoniak und Wasserabspaltungen entstehen könnte.

1) G. Bertrand u. Weißweiller, Bull. Scienc. Pharmac. **20**. 705 (1913).

2) V. Grafe, Monatsh. f. Chemie **33**. 1389 (1912).

3) Fr. Kutscher, Biochem. Arbeitsmeth. **3**. 880 (1910). — W. Achelis und Fr. Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**. 91 (1907) fanden im Pferdeharn γ -Methylpyridin, (γ -Picolin), CH₃·C₅H₄N, Kp. 144°.

4) E. O. v. Lippmann, Ber. d. d. chem. Ges. **26**. 3061 (1893).

Die Citracinsäure, $C_6H_5NO_4$, bildet mikroskopische Plättchen, die ohne zu schmelzen bei 300° verkohlen. Sie ist auch in heißem Wasser sehr schwer löslich.

Sie ist schon 1884¹ aus dem Amid der Zitronensäure durch Säureeinwirkung erhalten worden; dadurch war ihre Konstitution gegeben. Beim Behandeln mit Phosphorpentachlorid und hierauf mit Jodwasserstoffsäure bei höherer Temperatur wird sie zu γ -Pyridincarbonsäure oder Isonicotinsäure reduziert.

Die Isonicotinsäure ist als oxydatives Spaltungsprodukt verschiedener Alkaloide erhalten worden, so der Harmalaalkaloide über Harminsäure², der Chinabasen über Di- und Tricarbonsäuren des Pyridins. Ihre Konstitution ergab sich einmal aus der Entstehung aus der Citracinsäure und weiter, weil die α - und β -Pyridincarbonsäuren bereits bekannt waren.

Die α -Pyridincarbonsäure, Picolinsäure, ist als Oxydationsprodukt in α -Stellung substituierte Pyridinderivate beim oxydativen Abbau des dehydrierten Coniins (Conyryn) erhalten worden. Die Stellung der Carboxylgruppe war für die Konstitutionsermittlung der Pyridinverbindungen und damit auch verschiedener Alkaloide von großer Bedeutung. Sie wurde durch systematische Auf- und Abbauprozesse (vom α -Naphthylamin aus) ermittelt³.

Von den zahlreichen Pyridincarbonsäuren tritt einzig die β -Monocarbonsäure natürlich auf, die Nicotinsäure.

Nicotinsäure, $C_6H_5NO_2$, Pyridin- β -carbonsäure (s. o.), als Oxydationsprodukt des Nicotins und anderer Alkaloide längst bekannt und als Vorstufe des Trigonellins auch als Naturprodukt vermutet, ist erst gelegentlich der ersten Isolierungsversuche von Vitaminen als solches nachgewiesen worden. U. Suzuki, Shimamura und S. Odake⁴ fanden sie im „Rohoryzanin“ der Reiskleie und hielten sie zuerst für ein Spaltungsprodukt des „Oryzanins“. U. Suzuki und S. Matsunaga⁵ fanden aber bald, daß sie in freier Form in der Reiskleie auftrete. C. Funk⁶ konnte dann im Verlaufe seiner Untersuchungen über die Vitamine das Vorkommen der Nicotinsäure in den Reisschalen bestätigen und das Auftreten derselben in der Hefe wahrscheinlich machen.⁷

Die Nicotinsäure bildet Nadeln, F. 234° . In kaltem Wasser ist sie schwer löslich, leicht in siedendem und in Alkohol. Sie vermag nicht

1) Behrmann u. Hofmann, Ber. d. d. chem. Ges. **17**. 2681 (1884).

2) O. Fischer, L. Angermann u. E. Diepolder, ebd. **47**. 99 (1914).

3) Zd. Skraup u. Cobenzl, Monatsh. f. Chem. **4**. 436 (1883).

4) U. Suzuki, Shimamura u. S. Odake, Biochem. Zeitschr. **43**. 89 (1912).

5) U. Suzuki u. S. Matsunaga, Journ. Agric. Tokyo **5**. 59 (1913).

6) C. Funk, Journ. of. Physiolog. **46**. 173 (1913).

7) Das Vorkommen von Nicotinsäure im Hefenextrakt hat neuerdings H. B. Vickery, Journ. Biol. Chem. **68**. 587 (1926) bestätigt. Ihr Stickstoffgehalt entspricht 0,039% des Hefenstickstoffs; auf Cholin entfällt 0,29% des Hefenstickstoffs.

Kupferhydroxyd aufzulösen, gibt aber mit Kupferacetat ein schwerlösliches Kupfersalz (hellblauer Niederschlag). Erhitzen auf dem Platinblech gibt Geruch nach Pyridin. Nitrat, F. 185°.

Die Nicotinsäure ist zuerst durch Oxydation des Nicotins mit Chromsäure¹ erhalten worden. Später auch beim oxydativen Abbau des Hydrastins und Berberins und beim Erhitzen des Trigonellins mit Salzsäure. Sie entsteht ferner aus der Cinchomeronsäure, einem Oxydationsprodukt des Cinchonins, durch partielle Decarboxylierung sowie aus zahlreichen künstlichen Pyridin- und Chinolinderivaten. Das Chinolin selbst liefert bei der Oxydation die Chinolinsäure, die nach ihrer Entstehung

nur nebenstehende Konstitution haben kann. Die beim Erhitzen derselben gebildete Nicotinsäure wurde dadurch als β -Pyridincarbonsäure erkannt, da die α -Carbonsäure (s. o.) mit der Picolinsäure identifiziert wurde.²

Die Nicotinsäure ist physiologisch wenig wirksam. Hunde scheiden sie zum Teil an Glykokoll gepaart als Nicotinursäure, $N \cdot C_5H_4 \cdot CO-NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, zum Teil als methyliertes Betain (Trigonellin) aus.³ Sie hat offenbar nichts mit dem Beriberi-Vitamin zu tun. Nach Funk⁴ kommt ihr immerhin eine appetitanregende und den Gewichtsverlust sparende Wirkung bei reisgefütterten Tauben zu.

Derivate der Nicotinsäure werden neuerdings in der Arzneimittel-Industrie hergestellt. Nicotinsäuremethylester bildet als salzsaures Salz einen Ersatz für das ähnlich konstituierte Arecolin der Arecanüsse. Sein Hydrierungsprodukt wirkt schon in kleineren Mengen und kann sowohl für die Bekämpfung der Pferdekolik, wie für den Menschen verwendet werden. Beide Verbindungen sind weniger schweißtreibend, weniger giftig als Arecolin. Die speicheltreibende und die drastische Wirkung auf die Darmmuskulatur sind in ausgesprochenem Maße vorhanden.⁵

Die Pyridinmonocarbonsäuren haben schwach sedative bzw. narkotische Wirkung. Ihre Amide⁶ sind wenig giftig, haben insbesondere

1) Huber, *Annal. d. Chem.* **141**. 277 (1867). — Besser eignet sich die Oxydation mit Salpetersäure s. H. Weidel, *Annal. d. Chem.* **165**. 330 (1873). — Laiblin, ebd. **196**. 129 (1879). A. Pictet u. P. Sußdorff, *Arch. d. Scienc. phys. et natur.* **103**. (N.) 5. 113 (1897).

2) Hoogewerff u. van Dorp, *Rec. trav. chim. Pays-Bas.* **1**. 1, 107 (1882).

3) D. Ackermann, *Zeitschr. f. Biol.* **59**. 17 (1912). — Y. Sendju, *Journ. Biochem.* **6**. 161 (1926). — Y. Komori u. Y. Sendju, ebd. **6**. 163 (1926). — *Chem. Zentralbl.* 1926 II. 1647, 1662.

4) R. Milicer-Szymanska u. C. Funk, *Chemie d. Zelle u. Gewebe*, **13**. 44 (1926). — Über den Einfluß der isomeren Pyridincarbonsäuren auf den Blutzucker s. St. Kon und C. Funk, ebd. **13**. 39 (1926).

5) A. Loewy u. R. Wolfenstein, *Therap. d. Gegenw.* **61**. 287 (1920).

6) Fr. Uhlmann, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin* **43**. 556 (1924). — E. St. Faust, *Schweiz. med. Wochenschr.* **54**. 229 (1924). — S. J. Thannhauser u. W. Fritzel ebd. **54**. 229 (1924).

—CO—N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$

kaum Einfluß auf Atmung und Kreislauf. Je nach der Art des eintretenden Alkyls kann man von ihnen zu verschiedenen, zum Teil stark wirksamen Stoffen gelangen.

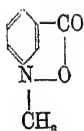
N Das Diäthylamid der Nicotinsäure (Coramin) wird neuerdings als Campher-Ersatz verwendet.

N-Methylpyridiniumhydroxyd, $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$, wurde von Ackermann und Kutscher¹ im Krabbenextrakt, von Ackermann² unter den basischen Extraktstoffen der Miesmuschel (*Mytilus edulis*) und von Aktinia equina³ gefunden. Im menschlichen Harn findet es sich in kleiner Menge nach Kaffeegetränk oder nach Tabakrauchen. Im normalen tierischen Harn kommt es nicht vor, dagegen nach Eingabe von Pyridinsalzen. Dies ist zuerst an Hunden von His⁴, später von Cohn⁵ bewiesen worden, dann beim Huhn, Schwein, Ziege⁶, Frosch⁷. Entgegen der Annahme von Abderhalden und Mitarbeitern⁸ vermag auch das Kaninchen diese Methylierung durchzuführen. Der Ort der Methylierung ist die Leber.⁹ Nach Shimidzu¹⁰ wird auch Pyrrol (bei Hunden, Kaninchen) als Methylpyridin-ammoniumhydroxyd im Harn ausgeschieden, was einer der Methylierung verwandten Kernerweiterung entspräche.

Stark alkalisch reagierende, geruchlose Flüssigkeit, nicht flüchtig, von curareähnlicher Wirkung.¹¹

Das Auftreten des Methylpyridinammoniumhydroxyds in den Extrakten von Weichtieren ist nunmehr verständlich, seitdem die vermutete Muttersubstanz, das Trigonellin, in solchen nachgewiesen werden konnte.

Trigonellin, $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$, wurde 1885 von E. Jahns in den Samen des Bockshorns (*Trigonella foenum graecum*) entdeckt. Es ist das in der Natur verbreitetste Pyridinderivat. Es kommt, wie die nachstehende Zusammenstellung zeigt, in Pflanzen der verschiedensten Familien vor.



1) D. Ackermann u. Fr. Kutscher, Zeitschr. Unters. Nahr. u. Genußm. 18. 180 (1907).

2) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. 74. 67 (1921).

3) D. Ackermann, F. Holtz u. H. Reinwein, ebd. 80. 131 (1924).

4) W. His, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22. 253 (1887).

5) R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. 112 (1893).

6) Z. Hoshiai, ebd. 62. 118 (1909). — G. Totani u. Hoshiai, ebd. 68. 86 (1910).

7) M. Mayeda u. M. Ogata, ebd. 89. 251 (1914).

8) E. Abderhalden, C. Brahm u. A. Schittenhelm, ebd. 59. 32 (1909).

9) M. Tomita, ebd. 116. 48, 55 (1921).

10) T. Shimidzu, Biochem. Zeitschr. 117. 266 (1921).

11) Die quaternären Pyridinbasen sind aber viel schwächer wirksam als Curare. Näheres s. O. Mugidson u. G. Menschikoff, Ber. d. d. chem. Ges. 59. 1209 (1926).

Familie	Gattung	Art	Entdecker
Gramineae	Avena	sativa	E. Schulze u. S. Frankfurt ¹
Moraceae	Morus	alba v. latif.	K. Yoshimura 1913
Cannabinaceae	Cannabis	sativa	E. Schulze u. S. Frankfurt ¹
Nyctaginaceae	Mirabilis	jalapa	K. Yoshimura u. G. Trier ²
Papilionaceae	Trigonella	foenum graec.	E. Jahns 1885 ³
"	Pisum	sativum	E. Schulze u. S. Frankfurt ¹
"	Phaseolus	vulgaris	U. Pfenninger ⁴
Apocynaceae	Strophantus	hispidus	H. Thoms ⁵ , Karsten ⁶
"	"	Kombé	H. Thoms ⁵
Labiatae	Stachys	tuberosus	E. Schulze u. G. Trier ⁷
"	"	silvatica	E. Schulze u. G. Trier ⁷
Solanaceae	Solanum	tuberosus	E. Schulze ⁸
Rubiaceae	Coffea	arabica	K. Polstorff u. O. Görte ⁹
"	"	liberica	Gorter ¹⁰
Compositae	Dahlia	variabilis	E. Schulze u. G. Trier ⁷
"	Scorconera	hispanica	E. Schulze u. G. Trier ⁷

Im Stoffwechsel der Bakterien ist es noch nicht aufgefunden. Im Tierkörper (Hund) entsteht es neben Nicotinursäure nach Einnahme von Nicotinsäure (s. d.). Neuerdings ist es ebenso wie Stachydrin auch im Extrakt eines Weichtiers und zwar des Seeigels (*Arbatia pustulosa*) nachgewiesen worden.¹¹

Isolierung. Im normalen Analysengang findet es sich in der Lysinfraktion. Von Jahns und von Polstorff und Görte wurde es nach dem Kaliumwismutjodid-Verfahren gewonnen aus *Trigonella* bzw. Kaffeebohnen. Für die Gewinnung aus Kaffee¹² werden die rohen Bohnen erst mittels Äther entfettet, dann das grobe Pulver längere Zeit mit Schwefelsäure digeriert und das Caffein durch Chloroform extrahiert. Sodann wurden die wasserlöslichen Basen mittels Kaliumwismutjodid gefüllt. Die Ausbeute betrug 10,5 g Trigonellin, aus 4,5 kg arabischem Kaffee. Somit erscheinen die Kaffeebohnen als sehr reich an Trigonellin, das man sonst meist nur in ganz geringen Mengen findet.¹³

1) E. Schulze u. S. Frankfurt, Landw. Versuchsstat. **46**. 23. Ber. d. d. chem. Ges. **27**. 769 (1894).

2) K. Yoshimura u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 290 (1912).

3) E. Jahns, Ber. d. d. chem. Ges. **18**. 2518 (1885).

4) U. Pfenninger, Ber. d. d. bot. Ges. **27**. 227.

5) H. Thoms, Ber. d. d. chem. Ges. **31**. 271, 404 (1898).

6) Karsten, Ber. d. pharm. Ges. **21**. 241.

7) E. Schulze u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**. 258 (1911).

8) E. Schulze, Landw. Versuchsstat. **59**. 340.

9) K. Polstorff u. O. Görte, Wallach-Festschrift. **1909**. 569.

10) Gorter, Annal. d. Chem. **372**. 237 (1910).

11) Fr. Holtz, Fr. Kutscher u. Fr. Thielmann, Zeitschr. f. Biolog **81**. 57 (1924).

12) S. a. O. Görte, Dissertat. Erlangen 1902.

13) Wobei noch zu bemerken ist, daß die jetzt meist übliche Fällung mit Phosphorwolframsäure bessere Ausbeuten gibt als jene mit dem Wismutreagens.

Coffearin. So bezeichnete Palladino¹ eine Base, die er in sehr geringen Mengen in *Coffea arabica* und *C. liberica* auffand und der er die Formel $C_{11}H_{13}N_2O_4$ gab. Sie dürfte mit Trigonellin identisch sein. Die Beweisführung von Gorter (l. c.) ist aber nicht zwingend. Eine Nachprüfung wäre erwünscht.

Physikalische und analytische Eigenschaften des Trigonellins

Die freie Verbindung kristallisiert mit 1 Molekül Wasser. Farblose Prismen. Sehr leicht löslich in Wasser und warmem Alkohol. Beim Erhitzen schmilzt es bei 130° im Kristallwasser. Wasserfrei schmilzt es gegen 220° unter Zersetzung und vorheriger Bräunung.

Das salzsaure Salz, $C_7H_7NO_2 \cdot HCl$, kristallisiert in flachen, stark glänzenden, rechtwinklig begrenzten Tafeln, die in Wasser sehr leicht, in kaltem absoluten Alkohol sehr schwer (1:344) löslich sind. Schmilzt unter Zersetzung bei 260°.

Die Salze des Trigonellins werden außer von den gebräuchlichen Basenfällungsmitteln auch durch Zusatz von Gerbsäure gefällt. Die Fällung ist indessen nur gering und löst sich leicht im Überschuß des Fällungsmittels.

Zum Nachweis des Trigonellins eignen sich das charakteristische Aussehen des Chlorhydrats, dessen Schwerlöslichkeit in Alkohol, der Geruch nach Pyridin beim Erhitzen, besonders aber die Chloraurate.

Bei der Fällung des salzsauren Salzes mit Goldlösung scheint zunächst ein wasserhaltiges Aurat zu entstehen, das keinen scharfen Schmelzpunkt und keine konstante Zusammensetzung zeigt. Aus verdünnter Salzsäure mit überschüssiger Goldlösung umkristallisiert, erhält man das normale Chloraurat $C_7H_7NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3$. In kaltem Wasser schwer lösliche Blättchen oder flache Prismen, die bei 197 bis 198° ohne Zersetzung schmelzen. Kristallisiert man die Fällung aber nur aus Wasser um, so erhält man ein basisches Chloraurat, das nach Jahns² der Formel $(C_7H_7NO_2)_4 \cdot 3HCl \cdot 3AuCl_3$ entspricht. Ein solches Salz enthält 37,7% Au. Es wurde öfters ein etwas höherer Goldgehalt ermittelt. Dieses Salz kristallisiert in feinen Nadeln, die sich in kaltem Wasser schwer lösen und bei 186° ohne Zersetzung schmelzen.

Chloroplatinate, $(C_7H_7NO_2 \cdot HCl)_2 PtCl_4$. Es sind Platinsalze mit 4 Molekülen Kristallwasser³, mit einem Molekül Kristallwasser⁴ und ohne Wasser beschrieben worden. Die Platinate lösen sich leicht in Wasser,

1) Palladino, Gazz. chim. ital. **25**. 104 (1895).

2) E. Jahns, Ber. d. d. chem. Ges. **18**. 2518 (1885).

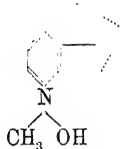
3) E. Schulze und S. Frankfurt, Ber. d. d. chem. Ges. **27**. 769 (1894).

4) A. Hantzsch, Ber. d. d. chem. Ges. **19**. 31 (1886). Solche Salze erhielt ich auch aus pflanzlichem Material. [Zeitschr. f. physiol. Chem. **85**. 383 (1913)].

sind aber in Alkohol kaum löslich. Am häufigsten scheint die Verbindung mit einem Molekül H_2O (2,57% H_2O) aufzutreten.

Das Pikrat $C_7H_7NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$, bildet glänzende Prismen, die in Wasser leicht, in absolutem Alkohol schwer, in Methylalkohol leicht und in Äther fast unlöslich sind. Schmelzpunkt 198 bis 200°. (K. Yoshimura und G. Trier.)

Abbau und Synthese. Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 260° spaltet Trigonellin Chlormethyl ab und geht in Nicotinsäure über¹. Die Methylierung der Nicotinsäure ist schon von A. Hantzsch (l. c.) ausgeführt worden; man verfährt besser nach H. Meyer². Ebenso wie man durch Oxydation von Nicotin zu Nicotinsäure gelangt, gibt die Oxydation von Nicotinmethylhydrat Trigonellin³.



Trigonellin passiert den Tierkörper unverändert⁴. Auch bei der Fäulnis (durch faulendes Pankreasgewebe) findet kein Abbau zu N-Methylpyridinhydroxyd statt⁵. Trigonellin zeigt keine physiologische Wirkung.

Arecabasen — Arecolin

Das Arecolin, die Hauptbase der Arecanuß, wird besonders in der Veterinärmedizin ziemlich viel als Darmmittel benützt. Es gehört also zu jenen Alkaloiden, die nicht nur aus rein wissenschaftlichen, sondern auch aus praktischen Gründen, von Interesse sind. Wenn wir hier aber den Arecabasen eine so ausführliche Behandlung zuteil werden lassen, so sind dafür noch zwei andere Gründe maßgebend. Die Arecanuß gehört nämlich zu den meistbenützten Genußmitteln auf unserer Erde und ihre verschiedenen, anscheinend ihr allein eigentümlichen Basen laden ganz besonders zu einem Studium ihrer Bildung und ihrer Verknüpfung mit allgemein verbreiteten „Bausteinen“ der Eiweißstoffe ein. Denn es sind untereinander nahe verwandte einfache Pyridinbasen, die in nächster Beziehung zum Trigonellin, dem verbreiteten Pyridinbetain stehen, sodaß man aus dem Studium ihres chemischen Baues allgemeinere Gesichtspunkte über die Entstehung einfacher Alkaloide in den Pflanzen zu gewinnen hoffen kann.

Das Betelkauen⁶. „Die Leidenschaft, die in Bezug auf das Betelkauen entwickelt wird, steht keiner andern nach, ja übertrifft an täglicher

1) E. Jahns, Ber. d. d. chem. Ges. **20**. 2840 (1887).

2) H. Meyer, Monatsh. f. Chem. **21**. 927 (1900).

3) A. Pictet u. Genequand, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 2117 (1897).

4) A. Kohlrausch, Ztschr. f. Biolog. **57**. 273 (1911)

5) Fr. Thielmann, ebd. **81**. 208 (1924).

6) Wir folgen hier der Monographie von L. Lewin, Über Areca Catechu, Chavica Betle und das Betelkauen. 1889. — Siehe auch Hartwich, Die menschlichen Genußmittel. **1911**. S. 524. — Tschirch, Indische Heil- und Nutzpflanzen—Handbuch d. Pharmakognosie I. 1033—III. 221 (1923).

Häufigkeit und an Ausdauer, die das einzelne Individuum dabei zeigt, das Sehnen nach fast jedem andern der im Gebrauch befindlichen Stoffe. Kein Nahrungsmittel wird so gern genommen und so erstrebt wie Betel. Der Siamese oder der Manilese würden eher dem Reis, der Stütze ihres Lebens, als dem Betelkauen entsagen. Dieses hat weit mehr Gewalt über diese Menschen als das Tabakrauchen über daran Gewöhnte. Mit Kauen aufhören, hieße für einen Betelkauer sterben. Die größten Entbehrungen und Härten des menschlichen Lebens, unzureichende und schlechte Nahrung, schwere Arbeit, Umbilden der Witterung oder Krankheit, verlieren ihr Unangenehmes gegenüber der Labung des Betelkauens. Aber nicht nur hinsichtlich der Dringlichkeit des Verlangens danach und der Häufigkeit des Genusses, sondern in noch höherem Grade in Bezug auf die räumliche Ausdehnung, die das Betelkauen auf der bewohnten Erde besitzt und auf die Massigkeit des Verbrauchs, sowie die Allgemeinheit des Gebrauchs erscheint es allen andern Genußmitteln überlegen.“

„Fast auf dem gesamten Festlande zwischen dem 68. und 169. Grade östlicher Länge von Greenwich und zwischen dem 12. und ca. 30. Grade nördlicher Breite findet sich der Gebrauch dieses Genußmittels vor. Von dem Königin-Charlotte-Archipel rückt er nach Westen und Nordwesten vor, über einen großen Teil der Inselgruppen des stillen Ozeans, niederländisch Indien, geht von den Philippinen bis zu den Ufern des Jangtse-kiang und von der Ostküste Hinterindiens, alle Inseln und Inselgruppen des indischen Ozeans einschließend, bis zum Indus.“ (L. Lewin).

Das Betelkauen erstreckt sich über mehr als 8 Millionen Quadrat-kilometer Ländermasse. Die Bevölkerung jener Länder, für welche Lewin das Betelkauen im einzelnen angibt betrug damals ca. 400 Millionen, so daß etwa 200 Millionen, also die Hälfte aller Einwohner als Betelkauer anzunehmen seien. „Überall beginnt der Gebrauch fast mit dem ersten Kindesalter und hört erst mit dem Tode auf. In Burmah gibt es ein altes Sprichwort, das den frühzeitigen Gebrauch illustriert, daß nämlich niemand ordentlich burmesisch sprechen kann, bevor er Betel zu kauen gelernt hat. Täglich und stündlich, während der Arbeit und der Ruhe, im Gehen oder Sitzen, im eigenen und fremden Hause wird das Kauen ausgeübt. Wie leidenschaftlich diesem Kauen gefrönt wird, mag aus der Angabe ersehen werden, daß nur die Liebe denselben für kurze Zeit aufhören machen kann. Tagalische Mädchen sehen es als einen Beweis der Aufrichtigkeit der Gesinnung und der Heftigkeit der Leidenschaft ihres Geliebten an, wenn diese den Betelbissen aus dem Munde nehmen. Ja sogar während des Schlafes sollen manche Indier den Betelbissen im Munde behalten.“

„Männer und Weiber, alle Altersklassen, alle Stände: Könige, Fürsten, Priester, Arbeiter und Sklaven, alle Religionsrichtungen: Christen, besonders dunkle Missionslehrer, Mohamedaner, Buddhisten, Brahmediener,

Fetischanbeter und andere nicht definierbare, alle Rassen: Kaukasier, Mongolen, Malayen, Papuas, Alfurus einigen sich in diesem Genußmittel.“

Bei dieser Bedeutung, die das Betelkauen für die asiatischen Völker besitzt, ist es merkwürdig wie wenig kulturgeschichtliche Abhandlungen und Werke sich damit befassen. Dem entspricht auch die erst sehr spät einsetzende Forschung nach den wirksamen Stoffen der Arecanuß (s. unten). Dagegen ist die botanische Erforschung der zum Betelkauen verwendeten Ingredienzien schon alt. Meistens verwendet man außer der Arecanuß, die etwa $\frac{3}{4}$ des Gewichts des einzelnen Betelbissens ausmacht, noch das Blatt des Betelpfeffers (Chavica oder Piper Betle) und 0,5—0,6 g gelöschten, seltener ungelöschten Kalk. Ein gebräuchlicher Zusatz ist ferner Gambir; doch wird oft auch Tabak zugesetzt, mitunter Moschus, Cardamomen, Fenchel und manches andere.

Der Gebrauch des Betelkauens ist uralte, nachweislich älter als 2000 Jahre, da die ältesten indischen Schriften davon berichten. Den Griechen war die Betelpalme unbekannt. Ihre Frucht kam schon ein Jahrhundert v. Chr. aus dem malaischen Archipel nach China. Den arabischen Ärzten ist sie unter dem Namen Fawfal (Filfel bei Avicenna) bekannt. Es dürften aber vielfach Verwechslungen, besonders mit der Muscatnuß, vorgekommen sein. Die Art *Areca catechu* stellte Linné 1753 auf. Offizinell wurden die alkaloidhaltigen Samen zuerst in England 1867, dann in Indien, Deutschland, in der Schweiz.

Die Basen der Arecanuß. Die erste Untersuchung der Arecanuß durch Morin (1822) führte zu keinem bemerkenswerten Ergebnis; ebensowenig konnten Flückiger und Hanbury (1874) irgendeinen Spezialstoff angeben. Erst Bombelon (1886) beschrieb ein dem Nicotin ähnliches flüchtiges Alkaloid von starker physiologischer Wirkung. Es wurde aber nicht analysiert und unrichtig beschrieben. L. Lewin (l. c.) suchte Bombelons Arecan zu gewinnen, erhielt aber kein Alkaloid, als er die alkalisch gemachten Arecanüsse der Destillation unterwarf, bzw. mit Äther auszog. Offenbar war das an sich flüchtige Hauptalkaloid dadurch zu einer nichtflüchtigen und ätherunlöslichen Verbindung (Arecaidin) verseift worden.

Die Auffindung des Arecolins und seiner Nebenbasen verdankt man dem Apotheker E. Jahns.¹ Nach ihm enthalten die Arecanüsse die Basen Arecolin, Arecaidin, Guvacin und Arecain; außerdem wurde eine 5. Base unvollkommen charakterisiert und nicht benannt. Jahns schloß seine Arbeiten mit dem Hinweis darauf, daß weitere Alkaloide in kleiner Menge vorhanden sein dürften. Die folgenden Untersuchungen

1) E. Jahns, Ber. d. d. chem. Ges. **21**. 3404 (1888) — **23**. 2972 (1890) — **24**. 2615 (1891). — Arch. d. Pharm. **229**. 669 (1891).

von H. Meyer¹ und von A. Wohl und Johnson² beziehen sich auf die Modifizierung der von Jahns gegebenen Konstitutionsformel des Arecolins und auf dessen Synthese. Erst der Verfasser³ hat auf die Nebenbasen und das Interesse, welches deren genaue Erforschung bietet, wieder die Aufmerksamkeit zu lenken vermocht. Er stellte neue Formeln für Guvacin und eine isomere Base auf und untersuchte die Arecanüsse auf Basen, die genetisch zwischen den Aminosäuren der Proteine und Arecolin (bzw. Trigonellin und Nicotinsäure) stehen könnten. Die folgenden Untersuchungen beziehen sich alle auf Extrakte, die als Nebenprodukt der Arecolingewinnung chemischer Fabriken erhalten wurden oder auf dort isolierte Präparate. Da aber bei der technischen Arecolingewinnung das Arecolin mit organischen Lösungsmitteln extrahiert wird, dürften nur jene Basen mitextrahiert werden, die in Esterform vorhanden sind. Es dürften daher, wie Jahns annahm und der Verf. bestätigen konnte, in den Nüssen doch noch andere Basen auftreten, als die neuesten Untersucher annehmen, da sie ihre Resultate an einem vereinfachten Ausgangsmaterial gewannen.

H. Emde⁴ gewann aus den Mutterlaugen der technischen Arecolingewinnung das Arecolidin, das kein Ester sein soll und dessen natives Vorkommen von K. Freudenberg⁵ in Zweifel gezogen wird. Das Arecain, welches der Verfasser in den Arecanüssen nicht nachweisen konnte, wird von Freudenberg für identisch mit Arecaidin erklärt. Ein von E. Merck gewonnenes Präparat erkannte K. Hess⁶ als Guvacinmethylester und nannte die Base, die offenbar mit Arecolin zusammen extrahiert wurde, Guvacolin. Nach diesen Beobachtungen konnte man glauben, die Arecanüsse enthielten im wesentlichen überhaupt nur die Alkaloide Arecolin und Guvacolin, denen Arecaidin und Guvacin nur als Verseifungsprodukte bei der Gewinnung beigemischt sind. E. Winterstein und A. Weinhausen⁷ fanden in den Mutterlaugen der Arecolingewinnung (F. Hoffmann — La Roche, Basel) Guvacin und eine isomere Base, die sie für ein Pyrrolderivat ansehen. Sie nehmen an, daß noch weitere Basen darin vorhanden sind.

1) H. Meyer, *Monatsh. f. Chem.* **21**, 940 (1900) — **23**, 22 (1902) — *Ber. d. d. chem. Ges.* **41**, 131 (1908).

2) A. Wohl u. Johnson, *Ber. d. d. chem. Ges.* **40**, 4712 (1907).

3) G. Trier, *Über einfache Pflanzenbasen usw.* S. 71 (1912). — *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **85**, 386 (1913).

4) H. Emde, *Apoth.-Ztg.* **30**, 240 (1915)

5) K. Freudenberg, *Ber. d. d. chem. Ges.* **51**, 976, 1668 (1918).

6) K. Hess, *ebd.* **51**, 1004 (1918). — K. Hess u. F. Leibbrandt, *ebd.* **50**, 385 (1917). — **51**, 806 (1918). — **52**, 206 (1919).

7) E. Winterstein u. A. Weinhausen, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **100**, 170 (1917). — **104**, 48 (1918). — *Arch. d. Pharm.* **257**, 1 (1919).

Isolierung des Arecolins. Die Isolierung durch Fällungsmittel ist umständlich und mit Verlusten verbunden, da eine partielle Verseifung schwer zu umgehen ist. Man extrahiert daher die in organischen Lösungsmitteln löslichen Ester direkt aus dem schwach alkalisch gemachten Pulver der Nüsse.

Bestimmung in den Nüssen.¹ 12 g Arecasame wird in einer 250 ccm fassenden Arzneiflasche mit 120 g Äther übergossen und während 15' heftig umgeschüttelt. Man fügt dann 5 ccm Ammoniak hinzu, schüttelt während einer Stunde kräftig durch und läßt absitzen. Hierauf gießt man 100 g der ätherischen Lösung durch einen Bausch gereinigter Baumwolle in einen Kolben von 300 ccm Inhalt und destilliert den Äther ab. Den Rückstand übergießt man mit 5 ccm absol. Alkohol, gibt nach dem Lösen 10 ccm Wasser, 3 Tropfen Hämotoxylin und 30 ccm Äther hinzu und titriert mit $\frac{1}{10}$ n Salzsäure bis zur rotbraunen Färbung der wässerigen Schichte. Hierauf fügt man 30 ccm Wasser hinzu und titriert unter häufigem Verschließen und kräftigem Schütteln des Kolbens zu Ende, bis die wässrige Lösung eine zitronengelbe Färbung angenommen hat und eine weitere Aufhellung nach erneutem Säurezusatz und Umschwenken nicht mehr eintritt. 1 ccm $\frac{1}{10}$ n Salzsäure entspricht 15,1 mg Arecolin. (Pharmacop. Helvet. IV.)

Arecolin, $C_8H_{13}NO_2$, stark alkalisch reagierendes farbloses Öl. Kp. 209°. Mit Wasserdämpfen flüchtig. Mit Wasser und den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln mischbar. Optisch inaktiv. Die Salze sind meist zerfließlich; luftbeständig ist das bromwasserstoffsäure Salz, F. 167—168°.

Mit Säuren erwärmt, noch leichter mit Alkalien, wird es in Arecaidin und Methylalkohol gespalten. Arecaidin erkannte Jahns als eine N-Methyltetrahydronicotinsäure.

Die Konstitution wurde bewiesen durch Reduktion des Trigonellins bzw. des entsprechenden Chlormethylats des Nicotinsäureesters mit Zinn und Salzsäure; dabei entstand neben der vollständig hydrierten Verbindung, der Hexahydro-N-Methylnicotinsäure, auch die Tetrahydroverbindung, das Arecaidin, welches durch Veresterung leicht in Arecolin übergeführt werden könnte.

Den Ort der doppelten Bindung nahm Jahns willkürlich an (I). H. Meyer zeigte dann, daß die Doppelbindung in der Δ_3 -Stellung anzunehmen sei, was durch die Totalsynthese von Wohl und Johnson endgültig bewiesen wurde.

1) Über Farbreaktionen s. C. Reichard, Pharm. Zentralhalle 52. 711 (1911). Über die Lokalisierung im Endosperm der Samen O. Tunmann, Pharm. Post 44. 703 (1911).

kommen mehrere Isomere vor, die sich durch die Lage der Doppelbindung unterscheiden und von welchen nur die stärker sauren sich leicht verestern lassen und als Ester auch natürlich vorkommen. Als Isoguvacin bezeichnete der Verfasser die vermutete Δ_2 -Tetrahydronicotinsäure, während E. Winterstein und A. Weinhausen ebenso eine Nebenbase aus den Mutterlaugen der technischen Arecolingewinnung bezeichnen, die mit Zinkstaub erhitzt Pyrrolgeruch und die Fichtenspahnreaktion der Pyrrol-derivate gab. Sie wurde daher als Pyrrolbase angesprochen. Die Reduktion dieser Base, die ungesättigt ist, führte auch nicht zu Hexahydronicotinsäure. Die freie Base reagiert gegen Lackmus schwach sauer. F. 220°. In Alkohol schwer löslich. Sie gibt weder Nitroso- noch Acetylverbindungen, dagegen eine N-Dimethylverbindung. Kupferhydroxyd wird nicht aufgelöst. Optisch inaktiv.

Arecolidin, $C_8H_{13}NO_2$, isomer mit Arecolin, ist nur in sehr kleinen Mengen neben diesen enthalten. Die freie Base bildet ein zähes, aminartig, etwas nach Akazien riechendes Öl. Leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, Äther. Aus letzterem kann sie in glasartigen, sehr hygroskopischen Nadeln, F. 105 bis 110° gewonnen werden. Läßt sich nicht verseifen unter den Bedingungen, unter welchen Arecolin verseift wird, enthält daher wahrscheinlich keine Carboxylgruppe. Die vorgeschlagene Konstitutionsformel (H. Emde) ist noch recht unsicher.¹

Arecaïn, $C_7H_{11}NO_2$, von Jahns beschrieben, dem Arecaidin sehr ähnlich. Da Jahns angab, es unter den Methylierungsprodukten des Guvacins gefunden zu haben, wäre es mit Arecaidin identisch (K. Freudenberg).

Pharmakologisches. Die auffallendste Erscheinung beim Betelkauen ist der starke und langanhaltende Speichelfluß. Dies ist offenbar eine Wirkung des Arecolins, das pharmakologisch dem speicheltreibenden Pilocarpin nahesteht. Das Arecolin wird durch die Kalkbeimischung in Freiheit gesetzt. Der Betelkauer bedient sich fortgesetzt eines Spuckbechers, in welchen ein roter bis brauner Speichel entleert wird. Diese Färbung des Speichels, die ältere Reisende als Blutspucken beschrieben, rührt zum Teil wohl vom Catechu der Arecanuß selbst her, zum größeren Teil wohl aber vom Gambircatechu. Die vom Ausspeien herrührenden roten Flecken bezeichnete Mantegazza als ein Charakteristikum Indiens. „Man findet sie allenthalben, in Bombay so gut wie in Bangkok, auf den Trottoirs der Straßen, den Marmorstufen der Regierungspaläste, in öffentlichen Gärten, auf den Fußböden der Wohnungen usw.“ (Lewin).

1) Das von A. Wohl und A. Prill, Annal. d. Chem. **440**. 139 (1924), synthetisch dargestellte, dem Arecaidin zugehörige Methylketon, Arecolon, sollte für synthetische Studien in der Leipon- und Merochinenreihe dienen.

In Folge des häufigen Kauens wird das Zahnfleisch dunkelrot, die Zähne färben sich dunkel rotbraun bis schwarz, wenn sie nicht nach dem Kauen gereinigt werden. Schwarze Zähne galten übrigens in manchen malaischen Gebieten für schön und wurden in der Dichtkunst gepriesen. Auch die Verfärbung der Lippen nach rot und die Entstellung des Mundes durch das Kauen ist in der indischen Poesie besungen worden.

Nach Lewin ist die Arecanuß die Ursache des Wohlgeruchs, den der Betelbissen dem Munde verleiht. Eine Reihe anderer günstiger Einwirkungen, die dem Betelkauen nachgesagt werden, scheinen ungenügend begründet (Begünstigung der Magenverdauung, narkotische Euphorie). Das Betelkauen scheint auch bei ständigem Gebrauch keine oder nur geringe Schädigungen herbeizuführen und ist jedenfalls viel harmloser als selbst das Tabakrauchen. Die Abgewöhnung ist schwierig und mit unangenehm empfundenen Abstinenzerscheinungen verbunden.

Das Kauen des alkalischen, aromatischen und tonisierenden Betelbissens ist wahrscheinlich als eine Anpassung an die Ernährungsform zu deuten. Die kohlenhydratreiche, einförmige Kost erzeugt saure Gärungen, denen der Kalk entgegenwirkt; auch tritt die Dysenterie seltener bei den kauenden Eingeborenen auf. Dies dürfte analog den Erfahrungen, die man auch während des Weltkriegs zu sammeln vermochte, wesentlich demstopfend wirkenden Kalk zuzuschreiben sein. Es soll schon 1719 auch in Europa (Magdeburg) eine Dysenterie-Epidemie mittels der Arecanuß erfolgreich behandelt worden sein. Die antidiarrhoische Wirkung dürfte auch der Nuß für sich zukommen, doch handelt es sich dabei wohl um den Einfluß des Gerbstoffs, da unreife Nüsse sogar abführend wirken, offenbar eine Auswirkung des resorbierten Arecolins.

Eine Eigenschaft der Arecanuß, die sicher ihrem Alkaloidgehalt zuzuschreiben ist, ist ihre Fähigkeit den Bandwurm, aber auch Rundwürmer abzutreiben. Dazu sind aber größere Konzentrationen nötig, so daß Betelkauer nicht selten Träger der Parasiten bleiben. Zum Abtreiben der Würmer eignen sich daher besser die isolierten Arecolinsalze, von denen das Bromid hauptsächlich verwendet wird.

Die Anthelmintica sind schwer resorbierbare Stoffe, die bis in die unteren Darmabschnitte gelangen und dort die Parasiten in höherer Konzentration als die Gewebe des Wirtes antreffen, sie daher ohne Schädigung des letzteren zu vergiften oder wenigstens so zu betäuben vermögen, daß sie sich nicht weiter im Darm festzusaugen vermögen und somit leicht herausgeschwemmt werden können. Im Falle des Arecolins ist aber die Resorbierbarkeit zu groß, als das es ohne Gefahr als Bandwurmmittel für den Menschen benützt werden könnte; es wird daher fast nur in der Veterinärmedizin gebraucht.

Die Verwandtschaft des Arecolins mit den parasympathischen Erregungsgiften der Muscarin - Pilocarpin - Physostigmin - Reihe zeigt

sich nun an den meisten parasympathisch innervierten Organen. Eine 1% ige Lösung ins Auge getropft ruft zunächst Miose hervor, dann, nach der Resorption schwache Mydriasis. Bei peroraler Einnahme erfolgt eine Verstärkung der Magenperistaltik und Erbrechen. Ebenso wird die Peristaltik des Darms erregt; es dient daher zur Erzwingung von Darmentleerungen bei Pferden und Rindern nach subkutaner Injektion.

Arecolin wirkt nicht nur speichel-, sondern auch schweißtreibend. Durch Erregung des Vagus erzeugt es Pulsverlangsamung. Mittlere Dosen wirken dypnoisch (Rind), größere töten durch Atemlähmung. Die letale Dosis für das Pferd ist 1,4 mg pro kg. Nach Marmé sind Kaninchen, Katzen noch viel empfindlicher, wogegen nach Plesch und Falck Mäuse sehr resistent sind.

Das parasympathisch lähmende Atropin wirkt dem Arecolin antagonistisch.

Ricinin.

Die bei uns als Zierpflanze gezogene Ricinuspflanze (von *Ricinus communis*, Euphorbiaceae) wird seit den ältesten Zeiten kultiviert und ist als Heilpflanze schon den Ägyptern und Griechen bekannt gewesen. Das abführend wirkende Ricinusöl (Castoröl) wurde seit Mitte des 18. Jahrhunderts wieder in steigendem Maße in der Heilkunde verwendet. Daraus entwickelte sich eine industrielle Verwertung des Öls, das heute in gewaltigen Mengen in der Färberei (Türkischrotöl), Seifenfabrikation, mannigfache Verwendung findet. Die Rückstände dieser Industrie (Ricinuskuchen) enthalten einen sehr giftigen Stoff, das Ricin, der aber durch Erhitzen unschädlich gemacht werden kann. Dieses Ricin, das einige Zeit für ein Alkaloid gehalten wurde, ist das am besten untersuchte Toxin höherer Pflanzen.

Die Preßkuchen enthalten aber auch ein echtes Alkaloid, das Ricinin, dessen Chemismus erst kürzlich aufgeklärt werden konnte, obwohl es sich um ein verhältnismäßig einfaches Pyridinderivat handelt. Es findet sich eben nur in geringer Menge in den Preßkuchen und hat daher auch keinen wesentlichen Einfluß auf die Verwertbarkeit dieser industriellen Abfallprodukte.¹ Vom chemischen Standpunkt bietet das Alkaloid viel Interesse.

Das Ricinin wurde zuerst von Tuson (1864) aus den Ricinussamen isoliert und von Th. Evans (1900) als identisch erkannt mit einer als Ricidin bezeichneten Base, die E. Schulze (1897) aus Keimpflanzen von *Ricinus* neben verbreiteten Aminosäuren (Arginin, Glutamin) gewann. Schulze gab dem Ricidin die Formel $C_{12}H_{18}N_3O_3$, während spätere Untersuchungen (Maquenne und Philippe 1904) die Zusammensetzung

1) Die Preßkuchen von der Ricinusölgewinnung werden als Futtermittel des Ricin-gehaltes wegen abgelehnt. Sie dienen nur als Düngemittel.

als $C_3H_8N_2O_2$ erkannten.¹ Mit der Aufklärung des Chemismus beschäftigten sich ferner M. Soave, E. Winterstein, J. Keller, B. Böttcher und schließlich E. Späth mit seinen Mitarbeitern E. Tschelnitz und G. Koller, denen es gelang das Ricinin zu Verbindungen abzubauen, deren Natur durch die Synthese festgestellt werden konnte, um dann das Ricinin selbst synthetisch aufzubauen.²

Isolierung. Aus Ausgangsmaterial eignen sich besonders die Preßrückstände der Ricinusölgewinnung. 100 kg liefern 150—180 g. Man verfährt nach E. Winterstein u. Mitarb. in folgender Weise: 50 kg der Rückstände werden mit 200 l Wasser 24 Stunden digeriert, dann 3 Stunden gekocht und die Flüssigkeit durch Filtersäcke von den festen Anteilen getrennt. Letztere werden nach dem Auswaschen nochmals ausgekocht. Die wässerigen Extrakte werden zum Sirup eingedickt, der dann zweimal mit je 20 l 90% igen Alkohol ausgekocht wird. Die alkoholischen Extrakte hinterlassen 750 g einer braunen Masse, die wiederholt mit siedendem Chloroform ausgezogen wird. Der 6. Auszug lieferte noch 5 g Rohricinin. Zur Reinigung desselben werden die vom Chloroform befreiten Auszüge mit Äther von lipoiden Verunreinigungen befreit, dann in kochendem Wasser gelöst und mit Bleiessig gefüllt. Das Filtrat dieser Fällung wird entbleit und eingeengt, worauf das Ricinin auskristallisiert.

Böttcher erhielt aus 300 kg ungeschälten Samen etwa 450 g Rohalkaloid. Die Samen wurden zwischen rotierenden Walzen nicht zu fein verrieben, das Ricinusöl durch Extraktion mit Petroläther entfernt, der Rückstand dreimal mit Wasser ausgekocht (auf je 10 kg Samen zusammen etwa 120 l Wasser), die Auszüge von den festen Anteilen getrennt und im Vakuum zum Sirup eingedampft, schließlich ganz zur Trockne gebracht. Die trockene, pulverisierte Masse wurde mit Alkohol extrahiert, aus welchem sich das Ricinin schon ziemlich rein ausschied. Völlige Reinigung durch Umkristallisieren aus Wasser unter Anwendung von Tierkohle.

1) Molekulargewichtsbestimmungen von J. Keller (1915) und B. Böttcher (1918) wiesen übereinstimmend auf die Formel C_{12} . . . hin. Die einfachere Formel war aber damals bereits nicht mehr zweifelhaft.

2) Chemische Literatur über Ricinin:

Tuson, Journ. Chem. Soc. **17**. 195 (1864).

M. Soave, Annali chim. Farm. **21**. 49 (1895).

E. Schulze, Ber. d. d. chem. Ges. **30**. 2197 (1897). — E. Schulze u. E. Winterstein, Zetschr. f. physiol. Chem. **43**. 211 (1904). — J. Keller, Beiträge zur Kenntnis des Ricinins. Dissert. Zürich 1915. — E. Winterstein, J. Keller u. A. B. Weinhausen, Arch. d. Pharm. **255**. 513 (1917).

Th. Evans, Journ. Amer. Chem. Soc. **22**. 39 (1900).

Maquenne u. Philippe, Compt. rend. de l'acad. **138**. 506. — **139**. 840 (1904).

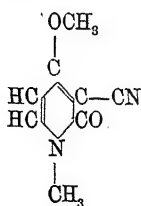
B. Böttcher, Ber. d. d. chem. Ges. **51**. 673 (1918).

E. Späth u. E. Tschelnitz, Monatsh. f. Chem. **42**. 251 (1921). — E. Späth u. G. Koller, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 880. 2454 (1923) — **58**. 2124 (1925).

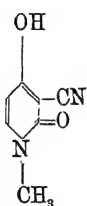
Physikalische und analytische Eigenschaften. Ricinin kristallisiert in farblosen Prismen. F. 201°. Sublimiert im Vakuum unzer- setzt bei 170—180° (20 mm). Reagiert neutral; optisch inaktiv. Es ist schwer löslich in kaltem, leicht in heißem Wasser; in den meisten or- ganischen Lösungsmitteln schwer löslich, ziemlich gut löslich in Pyridin. Es schmeckt bitter und ist giftig. Es bildet keine Salze und wird von den üblichen Alkaloidfällungsmitteln nicht gefällt. Niederschläge geben nur Jodkalium und Sublimat. (Soave). Phosphorwolframsäure fällt nur die basischen Abbauprodukte. Auf Zusatz von starker Salz- oder Schwefel- säure entsteht ein weißer, im Überschuß des Fällungsmittels leicht lös- licher Niederschlag, während die sogenannte Ricininsäure (s. unten) überhaupt nicht gefällt wird. Die meisten Alkaloid-Farbenreaktionen sind ebenfalls negativ. Kaliumpermanganat wird in saurer Lösung ent- färbt. Gegen konz. Salpetersäure ist es in der Kälte beständig, beim kurzen Erhitzen und Eindampfen der mit Wasser verdünnten Lösung bleibt ein gelber Rückstand, der mit einem Tropfen Ammoniak behandelt eine Rotfärbung um den Trofen entstehen läßt. Diese Reaktion entspricht der sogenannten Murexidprobe. Ebenso gibt das Ricinin die ähnliche Weidelsche Reaktion mit Salzsäure und Kaliumchlorat. Man hatte daher im Ricinin einen Pyrimidin- (J. Keller) oder Imidazolring (B. Böttcher) im Verein mit dem sichergestellten Pyridinring vermutet.

Bestimmung. Diese kann nur durch eine möglichst quantitative Extraktion und Wägung des isolierten Alkaloids erfolgen. Ziemlich genau geschieht dies nach E. Winterstein und Mitarb. aus grünem Pflanzen- material, indem man das feingemahlene Pulver wiederholt mit 90 %igem Alkohol auskocht, den, nach dem Vertreiben des Alkohols verbliebenen Rückstand, mit warmem Wasser anrührt und mit aufgeschlämmtem Blei- hydroxyd so lange versetzt, bis mit Bleiessig keine Fällung mehr ent- steht. Es wird einige Stunden gerührt, abfiltriert, das Blei mit Schwefel- wasserstoff entfernt und eingedunstet. Der sirupöse Rückstand wird mit ausgeglühtem Sand verrieben, das Gemisch gut getrocknet, zerkleinert und im Soxhletapparat mit Chloroform extrahiert.

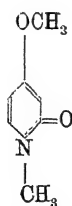
Chemische Konstitution. Nach den Untersuchungen von E. Späth u. Mitarb. kommt dem Ricinin die Konstitution eines 1-Methyl- 3-cyan-4-methoxy-2-pyridons zu:



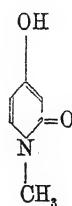
Ricin
 $C_8H_8N_2O_2$



sog. Ricininsäure, F. 295°
 $C_7H_6N_2O_2$



γ -Methoxy-N-Methyl-
 α -pyridon, $C_7H_8NO_2$

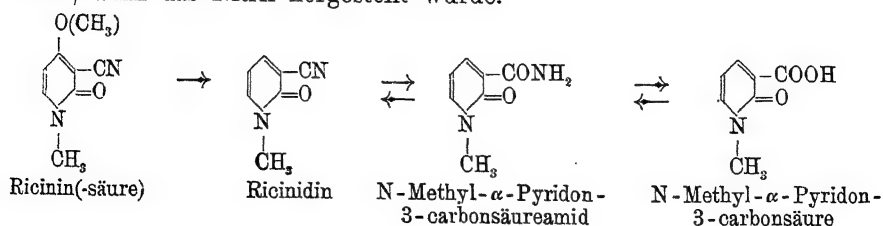


γ -Oxy-N-Methyl-
 α -pyridon, $C_6H_7NO_2$

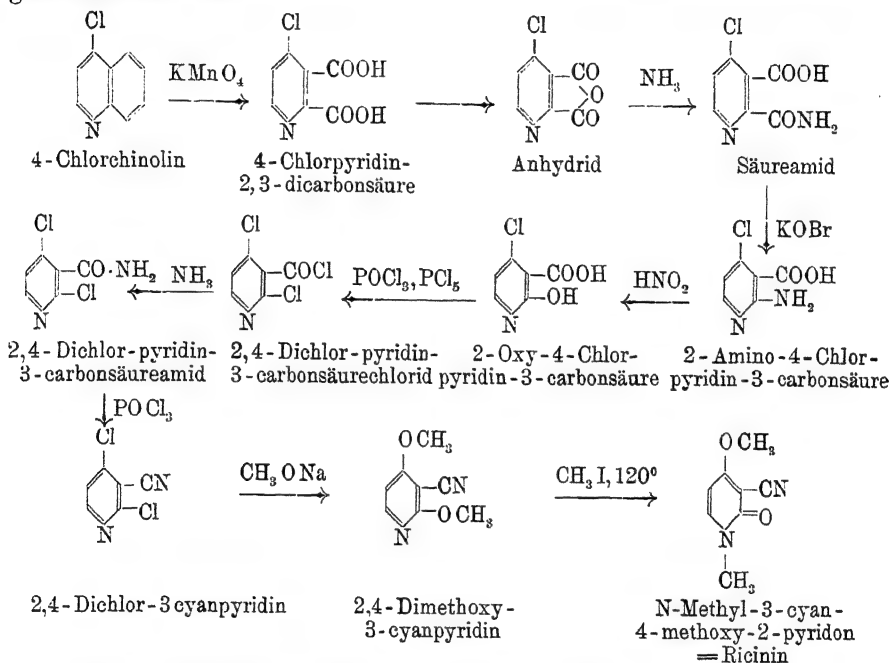
Das Ricinin war früher für einen Carbonsäuremethylester gehalten worden. (Soave, Maquenne und Philippe); die bei der Hydrolyse entstandene Verbindung erhielt daher die Bezeichnung Ricininsäure. Im Einschlußrohr mit rauchender Salzsäure auf 150° erhitzt, spaltete sich die Ricininsäure in Kohlensäure, Ammoniak und eine Base $C_6H_7NO_2$, welche als Methyloxypyridon angesehen wurde. (M. u. Ph.) Die gleiche Spaltung gibt auch das Ricinin selbst; bei Verwendung von Schwefelsäure entsteht hier aber die Base $C_7H_9NO_2$, offenbar der Methyläther der obigen. Bei der katalytischen Reduktion bildet Ricinin Tetrahydroricinin. (E. Winterstein u. M.) Die NCH_3 -Gruppe wurde von B. Böttcher nachgewiesen.

E. Späth und E. Tschelnitz konnten die Stellung der Funktionen in den eben genannten Pyridon-Verbindungen sicherstellen, indem sie sie mit synthetisch gewonnenen Präparaten verglichen. Die Base $C_7H_9NO_2$ ist so als der NCH_3 - und OCH_3 -Äther des γ -Oxy- α -Pyridons erkannt worden. Eine daraufhin vorgeschlagene Konstitutionsformel erwies sich indessen ebenso wie die früheren Formulierungen von Maquenne und Philippe, J. Keller und B. Böttcher als verfrüht. Die Auffindung eines neuen Abbauprodukts, des Ricinidins und dessen Synthese brachten neues Licht.

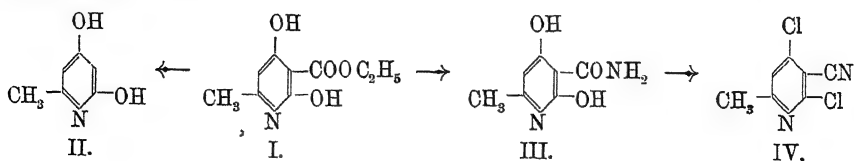
Wenn nämlich die sog. Ricininsäure mit Phosphoroxychlorid behandelt wird, so entsteht die Verbindung $C_7H_5N_2OCl$, in welcher die OH-Gruppe der Ricininsäure durch Cl ersetzt ist. Man kann nun durch Behandeln dieser Chlorverbindung mit Natriummethylat und Methylalkohol Ricinin regenerieren. Durch katalytische Reduktion wird andererseits Cl durch H ersetzt und die Verbindung $C_7H_6N_2O$, das Ricinidin, erhalten. Das Ricinidin kann nun in 2 Phasen mittels Natriummethylat hydrolysiert werden: Zuerst entsteht unter Aufnahme von einem Wassermolekül $C_7H_8N_2O_2$, dann unter Abspaltung von Ammoniak und Aufnahme eines 2. Wassermoleküls $C_7H_7NO_3$. Es handelt sich hier also um die stufenweise Hydrolyse eines Nitrils über das Säureamid zur Carbonsäure. Die Formel der letzteren kann also aufgelöst werden in $C_5H_5ON(CH_3) \cdot COOH$. Nach den früheren Feststellungen kann es sich also nur um eine der drei möglichen N-Methyl- α -Pyridonmonocarbonsäuren handeln. Es wurden alle drei Isomere synthetisch dargestellt und gefunden, daß die aus dem Ricinidin gewonnene identisch sei mit der 1-Methyl-2-pyridon-3-carbonsäure. Nun wurde umgekehrt das Ricinidin wieder aus dieser Carbonsäure aufgebaut, indem mittels Thionylchlorid und Ammoniak zuerst das Amid, dann das Nitril hergestellt wurde.



E. Späth und G. Koller konnten übrigens die Struktur des Ricinins noch dadurch bestätigen, daß sie es in 2-Chlor-3-cyanpyridin umwandelten, das sich identisch erwies mit dem aus 2-Chlorpyridin-3-carbonsäureamid künstlich gewonnenen. Damit war auch die Konstitution des Ricinins gegeben, denn aus früherem war klar, daß sich die im Ricinidin weggeschaffte OCH_3 -Gruppe in γ -Stellung (4) befinden müsse. E. Späth und G. Koller haben aber zudem eine vollständige Synthese des Ricinins ausgeführt, die durch die folgenden Strukturbilder gekennzeichnet ist:



Eine neuerliche (1925) Synthese des Ricinins von Späth und Koller bedient sich des Esters (I.) von Knövenagel und Fries¹, der durch Kondensation von Malonsäureester und β -Aminocrotonsäure entsteht. Bei der Hydrolyse liefert dieser Ester neben CO_2 und Äthylalkohol, 2,4-Dioxycolin (II.). Mit alkoholischem Ammoniak auf 130° erhitzt entsteht dagegen das Amid der β -Carbonsäure dieses Picolinderivats (III.). Mit POCl_3 gelingt dann die Umwandlung in die, dem oben genannten 2,4-Dichlor-3-cyanpyridin, entsprechende α -Picolinverbindung (IV.).



1) Knövenagel u. Fries, Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 768 (1898).

Zur Umwandlung in Ricinin war nun die Beseitigung der CH_3 -Gruppe nötig. Die direkte Oxydation dieser Gruppe gelang nicht; es mußte erst mit Benzaldehyd zum entsprechenden Stilbazol kondensiert werden, das mit Permanganat in Acetonlösung oxydiert die α -Carbonsäure des 2,4-Dichlor-3-cyanpyridins lieferte. Um zu reinen Verbindungen zu gelangen, mußten zunächst die Chloratome durch OCH_3 -Gruppen ersetzt werden (durch Erhitzen mit Natriummethylat), dann konnte durch Erhitzen in schlechter Ausbeute das 2,4-Dimethoxy-3-cyanpyridin gewonnen werden, dessen Umwandlung in Ricinin oben schon dargestellt ist.

Das Ricinin gehört zu den wenigen Alkaloiden, die man bisher allein, ohne Nebenbasen, vorkommend, gefunden hat. J. Keller hat in Blättern, Stengeln und Wurzeln zwar den Basenstickstoff um etwas (0,1—0,2%) höher gefunden, als dem daraus isolierten Ricinin entsprach, doch konnte er keine andere Base identifizieren. Während die Samen durchschnittlich 0,15% Ricinin enthalten, beträgt der Gehalt junger Blätter 1,37%, derjenige etiolierter Pflänzchen fast 2,5%. Die am Lichte gekeimten Pflänzchen enthalten die 12fache Menge, die etiolierten die 15fache der ungekeimten Samen. In älteren Pflanzen steigt die Ricininmenge immer weiter an und erreicht zur Blütezeit mehr als das 100fache der in den Samen enthaltenen. Die Trockensubstanz solcher (ca. 4 Monate alter) Pflanzen enthält dann 0,29% Ricinin (Winterstein, J. Keller).

Das Ricinin ist giftig. Es beschleunigt die Atmung. Eine 15 g schwere Maus, die 1,5 mg subcutan erhalten hatte, starb nach 15 Minuten. Vom Hydrierungsprodukt wirkten erst 20 mg tödlich.

Piperidin

Piperidin, das Reduktionsprodukt des Pyridins (Hexahydropyridin), $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$, hat seinen Namen vom Piperin erhalten, dem Gewürzstoff des Pfeffers, bei dessen hydrolytischer Aufspaltung es zuerst gefunden wurde (Cahours 1853).¹ Es kommt vielleicht auch mitunter in kleinen Mengen frei neben Piperin oder verwandten Piperididen aus Pfefferarten vor. So wurde es 1888 von Johnstone für schwarzen Pfeffer angegeben, von anderen aber nicht wiedergefunden (R. Kayser 1904, Weigle 1893); nach Wangerin (1903) soll es zu ca. 0,2% im langen Pfeffer von *Piper officinarum* auftreten.²

1) Die ersten Beobachtungen stammen von Rochleder und Wertheim (1845) und von Anderson (1850).

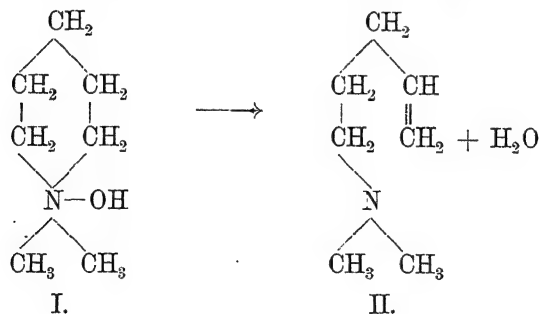
2) Nach A. Pictet und G. Court, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 3771 (1907), handelt es sich dabei eher um ein C-Methylpyrrolin.

Piperidin bildet eine farblose, mit Wasser, Alkohol, Benzol mischbare Flüssigkeit von eigenartigem, an Pfeffer erinnernden Geruch. Kp. 106°. Starke Base.

Die Beziehungen des Piperidins zum Pyridin sind erst durch W. Königs (1879—1881) aufgeklärt worden; Königs gelang es durch Erhitzen von Piperidin mit konz. Schwefelsäure auf 300° Pyridin zu erhalten. Diese Oxydation läßt sich auch mit Nitrobenzol, besser aber mit Silberacetat bei 180° durchführen (Tafel 1892). Umgekehrt gelangt man durch Reduktion des Pyridins zum Piperidin (Königs 1881). Die klassische Methode hierfür ist die Reduktion nach Ladenburg mittels Natrium in alkoholischer Lösung, doch gelingt die Umwandlung auch durch elektrolytische oder katalytische Reduktion.

Die Aufspaltung des Piperidinrings erfolgt nach der Methode des Hofmannschen Abbaus (erschöpfende Methylierung), nach v. Braun mittels der Phosphorhalogenide, ferner durch Oxydations- und Reduktionsprozesse.

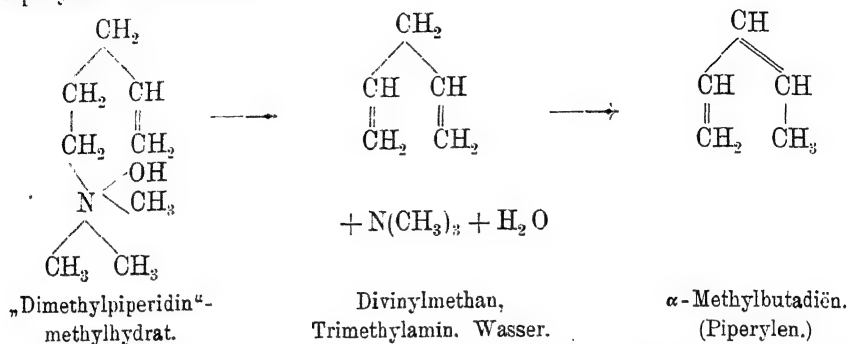
Die erschöpfende Methylierung nach A. W. Hofmann¹ (s. S. 42) ist die fruchtbarste Methode zur Aufklärung der Bindungsverhältnisse der Stickstoffatome in alkaloidartigen Verbindungen. Sie beruht auf der Beobachtung, daß quaternäre aliphatische Ammoniumbasen bei der Destillation in Trialkylamin und einen Alkohol, bzw. in Trialkylamin, Olefin und Wasser zerfallen. Auf die cyclischen Verbindungen ließ sich diese Methode nicht ohne weiteres übertragen. Hier erfolgte der Abbau zu stickstofffreien Verbindungen je nach der Art der Bindung des Stickstoffs in mehreren Phasen. Den Mechanismus dieser Reaktionen konnte Ladenburg² aufklären. Das Piperidin war die erste heterocyklische Base, die diesem Abbau unterzogen wurde. Das bei der vollständigen Methylierung desselben entstehende Methylpiperidinmethylhydrat (I.) spaltet bei der Destillation nur Wasser ab unter Aufspaltung des Rings und Bildung des aliphatischen „Dimethylpiperidins“ (II.).



1) A. W. Hofmann, Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 659 (1881).

2) A. Ladenburg, ebd. **16**, 2057 (1883). — Die als Dimethylpiperidin bezeichnete Verbindung ist eigentlich Δ_4 -Pentenyl dimethylamin.

Erst in einer zweiten Phase gibt das, wieder bis zur Erschöpfung methylierte des-Dimethylpiperidin bei der Destillation den Stickstoff in Form von Trimethylamin ab, während der ungesättigte Kohlenwasserstoff Piperylen zurückbleibt.

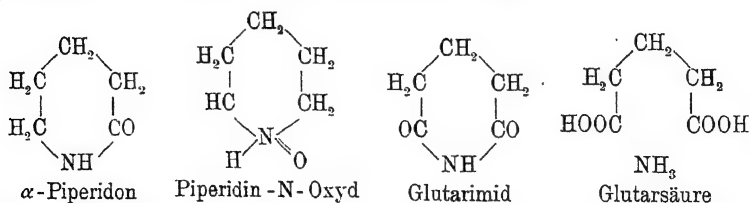


Dem Piperylen kommt nach Beobachtungen Thieles¹ die Konstitution eines α -Methylbutadiäns zu. Es entsteht aus dem zuerst gebildeten Divinylmethan durch Verschiebung einer Doppelbindung.

Die Aufspaltung des Piperidinrings nach v. Braun² führt zu verschiedenen aliphatischen Verbindungen, die mehrfach zu weiteren Synthesen benutzt wurden. Siehe die Synthese des Lysins S. 90, des Cadaverins S. 92, des Prolins S. 236.

Für diese Reaktionen wurde meist das Benzoylpiperidin benutzt. Ebenso kann man dieses Benzoylpiperidin auch durch Kaliumpermanganat-Oxydation aufspalten. Dabei entsteht zuerst δ -Benzoyl-aminovaleriansäure und durch Verseifung der letzteren die δ -Aminovaleriansäure selbst,³ die als biologisches Abbauprodukt des Prolins (s. S. 82) in naher Beziehung zu den Pyrrolidinderivaten steht, andererseits durch bloßes Erhitzen in α -Piperidon übergeht. Bei der Oxydation des Carbäthoxy-Piperidins mit Salpetersäure wird auch noch eine CH_2 -Gruppe wegoxydiert und man erhält γ -Aminobuttersäure (Piperidinsäure), die in ähnlicher Weise in α -Pyrrolidon übergeführt werden kann (s. S. 82).

Die Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd führt über das Piperidin-N-Oxyd und Glutarimid zu Ammoniak und Glutarsäure.⁴



1) Thiele, Annal. d. Chem. **319**, 226 (1901).

2) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 2915, 3210, 3583 (1904). — **40**, 1834 (1907). **42**, 839, 2035, 2219, 2532 (1909).

3) C. Schotten, ebd. **16**, 643 (1883). — **21**, 2235 (1888).

4) R. Wolfenstein, ebd. **25**, 2777 (1902). — **26**, 2901 (1903). — **28**, 1450 (1905).

Mit Jodwasserstoffsäure auf 300° erhitzt wird Piperidin zu n-Pentan und Ammoniak reduziert. Auch bei der Ladenburg'schen Reduktion des Pyridins mit Natrium erfolgt dann eine Aufspaltung, wenn man statt absoluten Alkohols 95%igen verwendet; man erhält dann fast gar kein Piperidin, sondern unter Ammoniakentwicklung ein stickstoffreies Harz, daneben eine farblose, flüchtige Verbindung, die vielleicht Pentamethylenoxyd ist. Ähnlich verhalten sich substituierte Pyridine. Auf Grund der Beobachtungen beim Stilbazol, wo die Umwandlungen verfolgt werden konnten, dürfte bei dieser Reaktion Pyridin in Glutardialdehyd übergehen, der dann verharzt.¹

Physiologisches. Obwohl auch in der Reihe des Piperidins das allgemeine Gesetz gilt, daß die hydrierten Verbindungen pharmakologisch wirksamer sind als die nicht hydrierten Muttersubstanzen, so ist das Piperidin selbst doch nur wenig giftig. Man hat es einige Zeit, ähnlich wie Piperazin, als Gichtmittel empfohlen. Per os verabreicht ist 1 g für den Menschen jedenfalls harmlos. Für Kaninchen beträgt die letale Dosis 0,5 g per kg.

Entgegen mehrfachen Behauptungen, scheint Piperidin keine ausgesprochene zentrale, lähmende Wirkung auszuüben. Es gehört zu jenen Verbindungen, die wie Pyridin, Chinolin u. a. ohne quaternäre Ammoniumbasen darzustellen, doch die curareartige Wirkung derselben besitzen. Bei Fröschen erzeugen Piperidininjektionen motorische Lähmungen, ähnlich wie das aber weit giftigere Coniin.

Die Wirkung auf den Blutdruck ist nicht ganz abgeklärt. Eine Reihe von Autoren hat Blutdrucksteigerung mit Gefäßverengung nach Art der Adrenalinwirkung gesehen.²

Die dem Piperidin früher zugesprochenen lokalanästhetischen Wirkungen wurden nicht bestätigt.³

Sowohl die C- wie die N-Derivate sind giftiger als das Piperidin selbst. Ihre Wirkung ist aber von der Stellung und der Struktur der Substituenten stark abhängig. Am N acylierte Derivate zeigen hauptsächlich Krampferscheinungen. Ein pharmakologisch wenig differentes Piperidid ist der Gewürzstoff des Pfeffers, das Piperin.

Auf Grund theoretischer Betrachtungen wurde das als viskositäts-erhöhend bekannte⁴ Piperidin auf seine Eignung zur Verhinderung rachitischer Prozesse geprüft.⁵ Eine fördernde Wirkung auf die zur

1) B. D. Shaw, Journ. Chem. Soc. **125**. 1930 (1924).

2) F. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**. 434 (1899).

3) Über die Verwendung des Piperidins zur Gewinnung komplizierter Lokalanästhetika der Benzoesäurereihe s. S. M. Mc. Elvain, Journ. Amer. Chem. Soc. **48**. 2179, 2239 (1926).

4) W. Pauli, Kolloidchemie d. Eiweißstoffe. 1922. — Handovsky, Biochem. Zeitschr. **25**. 510 (1910).

5) St. Ederer, Journ. Biol. Chem. **60**. 621 (1924). — Biochem. Zeitschr. **158**. 193 (1925).

Knochenbildung benötigte mineralische Assimilation (Ca) wurde gefunden, doch bleibt sie hinter jener des Lebertrans zurück.

Piperin

Der Pfeffer gehört zu den am längsten bekannten Gewürzen. Er findet sich bereits in der altindischen Literatur erwähnt und die vorchristlichen griechischen und römischen Schriftsteller unterschieden schon schwarzen, weißen und langen Pfeffer. Schwarzer Pfeffer, das in Europa verbreitetste der Pfeffergewürze, ist die unreife Frucht von *Piper nigrum*, weißer Pfeffer die reifen Samen der gleichen Pflanze. Langer Pfeffer stammt von *Piper longum* und *P. officinarum* (*Chavica offic.*). Diese und einige verwandte Arten enthalten als wirksamen Gewürzstoff das Piperin. Da aber einerseits das feste Piperin kaum Pfeffergeschmack zeigt, andererseits dieser Geschmack im Pfeffer an harzartige Stoffe gebunden scheint, ist man über die hier vorliegenden Verhältnisse merkwürdiger Weise bis vor wenigen Jahren recht im unklaren geblieben. Licht brachten erst die Untersuchungen von H. Staudinger¹ einerseits, dann von E. Ott und deren Mitarbeitern.²

Im gewöhnlichen (schwarzen) Pfeffer wurde das Piperin 1819 von Oerstedt entdeckt, in welchem es nicht weniger als 5–9% ausmacht. Im langen Pfeffer, wo es Flückiger und Hanbury 1879 nachwiesen, findet es sich zu 1–4%. Nach Stenhouse (1855) enthält der sogenannte Aschanti- oder westafrikanische, schwarze Pfeffer von *P. Clusii* (*P. guinense*) 5% Piperin. Die als falsche Cubeben bekannten Früchte von *P. Lowong* enthalten 1,5% (Peinemann 1896). Wahrscheinlich enthalten noch andere Piperarten Piperin. *Piper ovatum* enthält einen verwandten Gewürzstoff. Die charakteristischen Inhaltsstoffe weiterer Piperarten (Betelpfeffer, Cubebenpfeffer, Kawawurzel, Maticoblätter) sind stickstofffrei. Das Chavicin, das von Buchheim 1876 angegeben wurde, ist nach E. Ott (1922) ein im Pfefferharz von *Piper nigrum* auftretendes nicht kristallisierendes Stereoisomeres des Piperins, das an der Geschmackwirkung wesentlich beteiligt ist.

Gewinnung. Die feingepulverten Pfefferkörner werden mit 95% igem Alkohol extrahiert, der nach der Entfernung des Alkohols verbliebene Rückstand durch Schütteln mit verdünnter Sodalösung gereinigt, die harzartige Verbindungen herauslöst; dann wird der Rückstand

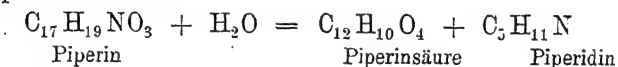
1) H. Staudinger u. H. Schneider, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 699 (1923). — H. Staudinger u. Fr. Müller, ebd. **56**. 711 (1923).

2) E. Ott u. K. Zimmermann, Annal. d. Chem. **425**. 314 (1921). — E. Ott u. Fr. Eichler, Ber. d. d. chem. Ges. **55**. 2653 (1922). — E. Ott u. O. Lüdemann, ebd. **57**. 214 (1924). s. a. H. Rheinboldt, ebd. **56**. 1228 (1923). — C. Riccomanni, Atti. R. Accad. dei Lincei (5) **33**. I. 145 (1924). — M. Asano u. T. Kanematsu, Journ. Pharm. Soc. Japan **1926**, 36. — Chem. Zentralbl. 1926 II. 1147.

in siedendem (95% igem) Alkohol aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt, worauf das Piperin beim Abkühlen auskristallisiert.

Eigenschaften. Es bildet so monokline Prismen, F. 128—129°. Wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Äther. Optisch inaktiv. Reagiert neutral, bildet mit Säuren keine Salze, ausgenommen mit starken Mineralsäuren; doch werden auch diese leicht hydrolytisch zerlegt. Kaliumperjodid bildet ein charakteristisches Perjodid, F. 145°. Konzentrierte Schwefelsäure färbt blutrot. Zur Bestimmung des Piperins im Pfeffer, die für den Nachweis von Verfälschungen im Gewürz von Interesse ist, wird letzteres mit Kalk und Wasser zu einer Paste geformt, diese getrocknet und mit Äther erschöpfend extrahiert.¹

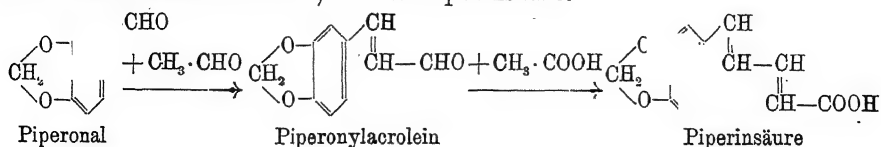
Chemische Konstitution und Synthese. Piperin ist ein Säureamid, und zwar das Amid der Piperinsäure mit dem Piperidin. Konstitutionsformel s. S. 162. Beim Kochen mit alkoholischem Kali findet die Spaltung in die Komponenten statt:



Die Piperinsäure bildet in Wasser fast unlösliche, aus Alkohol in breiten Nadeln sich abscheidende Kristalle. F. 217°. Die Konstitution der Piperinsäure als einer Methylendioxy- β -styrylacrylsäure ergab sich aus dem Studium ihrer Oxydationsprodukte (Fittig und Mitarbeiter 1869—1885). Mit Kaliumpermanganat entsteht Piperonal und Piperonylsäure, die als Methylenäther der entsprechenden Protocatechuverbindungen durch Behandeln dieser Verbindungen mit Methylenjodid und Kalilauge erkannt wurden.

Die restliche Gruppe C_4H_4 des Piperinsäuremoleküls mußte einem ungesättigten Verbindungsglied angehören, denn die Piperinsäure addiert leicht vier Atome Brom oder Wasserstoff und kann keine andere Seitenkette enthalten, da sonst bei der Oxydation eine Dicarbonsäure entstehen müßte.

Die Konstitution des Piperinsäuremoleküls wurde endgültig durch die Synthese bewiesen (Ladenburg u. Scholtz, 1894): Piperonal, mit Acetaldehyd kondensiert, führt zu Piperonylacrolein, einem Aldehyd, dessen Alkohol (Cubebin) auch natürlich vorkommt und im sogenannten Kubebenpfeffer das Piperin zu vertreten scheint. Das Piperonylacrolein, nach Art der Perkinschen Zimtsäuresynthese mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhitzt, liefert Piperinsäure.



1) Über den mikrochemischen Nachweis siehe H. Molisch, *Mikrochemie der Pflanze*. 1921, S. 287. — R. Eder, *Dissertation Zürich* 1912, S. 91.

Da die Synthese des Piperins aus dem Säurechlorid der Piperinsäure und Piperidin schon 1882 von Rügheimer ausgeführt worden war, ist dieses stets zu den Alkaloiden gezählte Amid also schon lange synthetisch zugänglich. Die Frage nach einem synthetischen Ersatz des Piperins wurde 1915 in Deutschland aktuell, als der Pfeffer auszugehen begann. Die Arbeiten Staudingers (l. c.) über Verbindungen mit Pfeffergeschmack konnten zu einer technischen Synthese des Piperins selbst nicht führen, da schon das Safrol, das Ausgangsmaterial für die Gewinnung des Piperonals zu teuer ist. Man war übrigens nicht ganz sicher, ob das Piperin überhaupt der Träger der Pfefferwirkung sei. Reines, festes Piperin schmeckt nämlich wenig scharf. Schon R. Kayser (1887) bemerkte, daß das Piperin im gelagerten Pfeffer auskristallisiere, wodurch der Pfeffer an Schärfe verliere. Im frischen Pfeffer ist das Piperin noch im Pfefferöl gelöst oder emulgiert. Verdünnte alkoholische Lösungen von Piperin haben einen brennend scharfen Pfeffergeschmack. Es kommt eben, wie Staudinger zeigen konnte, auf die Verteilung, den Dispersitätsgrad an. Mit 20 Teilen Mehl einige Stunden vermahlen ist der Geschmack erst schwach entwickelt; er wird jedoch dem des Pfeffers gleich, wenn man das Vermahlen 10 Tage lang fortsetzt.

Es ist nun in systematischer Weise gezeigt worden, wie mit der Änderung des sauren Anteils sich die Geschmacksqualitäten verändern. Homologe Piperinsäuren hat bereits Scholtz¹ mit Piperidin zu homologen Piperinen kondensiert. Die säureamidartige Verknüpfung der beiden Anteile ist notwendig; die einfache Verbindung (als Salz) besitzt keinen Pfeffergeschmack. Dagegen ist die Dioxymethylengruppe nicht wesentlich; die beiden stereoisomeren β -Cinnamylacrylsäuren geben Piperidide von gleichem Geschmack, der an Stärke noch jenen des Piperins übertrifft.

Auch die Doppelbindungen sind unwesentlich, denn es konnten auch verschiedene Piperidide gesättigter aromatischer Säuren mit Pfeffergeschmack gewonnen werden. Wir haben schon S. 160 pfefferartig schmeckende Naturstoffe (Capsaicin) kennen gelernt; es ist also für die Ausbildung des Pfeffergeschmackes auch nicht die Gegenwart des Piperidins unbedingt erforderlich, es kann auch durch aliphatische Amine vertreten sein. Wir haben auch dort darauf hingewiesen, daß der Pfeffergeschmack auch nach der Hydrierung, (die allerdings den basischen Anteil betraf), nicht verloren ging.

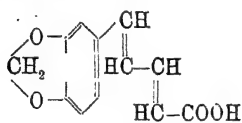
Wesentlich für die Ausbildung eines reinen und starken Pfeffergeschmacks ist außer der Amidbindung auch der fettaromatische Charakter der Säure. Die rein aromatischen Säuren geben entweder wenig oder überhaupt nicht scharf, bzw. unangenehm schmeckende Piperidide. Ähnliches gilt für die aliphatischen Säuren. Auch die Zahl der Glieder der

1) Scholtz, Ber. d. d. chem. Ges. 28. 1196 (1895).

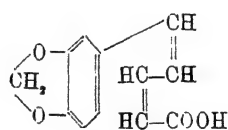
Seitenkette zwischen dem aromatischen Kern und dem Amin ist von Belang. Die Säuren mit einer geraden Anzahl CH-Gruppen schmecken schärfer als die Piperidide mit 1, 3, 5 Seitenkettengliedern. Am ausgeprägtesten ist der Pfeffergeschmack bei den Derivaten des δ -Phenylvaleriansäurepiperidids, zu welchen auch das Piperin gehört.

Piperin ist pharmakologisch kaum wirksam; es konnte in Mengen von 1 g eingenommen werden, ohne daß merkliche Vergiftungssymptome eingetreten wären. Die Spaltungsprodukte sind in freier Form von einiger Wirkung, denn Piperinsäure wirkt lähmend auf das zentrale Nervensystem und das Herz (Versuche an Fröschen). Piperonal und Piperonsäure sind als gesättigte Verbindungen wenigstens für den Menschen ganz indifferent.

Chavicin, $C_{17}H_{19}NO_3$, ist nach E. Ott und Mitarbeitern (l. c.) neben Piperin der wirksamste Bestandteil des schwarzen Pfeffers. Es ist sehr schwer rein zu erhalten, da es nicht kristallisiert und nur im Hochvakuum und unter Zersetzung siedet. Seinen Spaltungsprodukten nach ist es als ein geometrisches Isomeres des Piperins aufzufassen. Eine Reindarstellung gelang schließlich durch die Darstellung einer Doppelverbindung mit Zinntetrabromid, wodurch es von der letzten Begleitsubstanz getrennt werden konnte. Im Chavicin hatte bereits Buchheim ein Piperidid vermutet, was nun bestätigt wurde. Der saure Anteil, die Chavicansäure ist eine halbfeste Verbindung, die leicht in eine isomere Form übergeht. Auch eine Isopiperinsäure wurde dargestellt. Von den 4 isomeren Verbindungen stellt die Piperinsäure die trans-trans-Form, die Chavicansäure die cis-cis-Form dar:



Piperinsäure



Chavicansäure

Piperovatin, $C_{16}H_{21}NO_2$, aus *Piper ovatum* von Dunstan und Garnett¹ 1894 isoliert. Dürfte eine Piperidinbase sein. Kristallisiert in Nadeln, die bei 123° schmelzen. Leicht löslich in Alkohol. Bildet keine Salze, reagiert neutral, optisch inaktiv. Wirkt auf motorische und sensible Nervenendigungen lähmend; erzeugt auch der Strychninvergiftung ähnliche krampfartige Erscheinungen. Herzgift.

Conium-Alkaloide. — Coniin

Der gefleckte Schierling, *Conium maculatum* (Umbelliferae) gehört mit zu den am längsten bekannten Giftpflanzen. Seine Wirkung ist schon 4 Jahrhunderte vor unserer Zeitrechnung gut bekannt gewesen,

1) Dunstan u. Garnett, Journ. Chem. Soc. 67. 94 (1895).

da er damals in Athen als Mittel zur Vollziehung der Todesstrafe angewendet wurde. Die Beschreibung von Sokrates Tod durch Platon entspricht vollkommen der später am reinen Coniin studierten Wirkung. Der Schierling hat dann noch später oft seine verhängnisvolle Rolle gespielt (Phokion, Justinus Martyr, Britannicus?)¹, auch für Giftmörder und Selbstmörder. Er kann mit andern Umbelliferen, die als Gewürzpflanzen genossen werden, wie Sellerie und Petersilie, die Früchte mit dem Anis verwechselt werden. So hat die Giftwirkung der Schierlingsalkaloide mehr als ein historisches Interesse, wenn die Alkaloide in der Heilkunde auch nicht verwendet werden.

Die Alkaloide finden sich in allen Teilen der Pflanze, besonders in den Früchten, an Äpfel- und Kaffeesäure gebunden. Die Hauptbase, das Coniin, zu etwa 1%. Es wurde 1827 von Giesecke entdeckt², aber erst 4 Jahre später von Geiger als Alkaloid erkannt. Im Jahre 1854 fanden dann Kekulé und v. Planta das Methylconiin, 2 Jahre später Wertheim das Conhydrin; dann 1891 Merck das Pseudoconhydrin und 1895 Wolffenstein das γ -Conicein.

Das Coniin oder ein ihm nahestehendes, ähnliches und ähnlich wirksames Alkaloid ist auch im Gartenschierling oder der Hundspetersilie (*Aethusa cynapium*) von Power und Tutin (1905) angegeben worden. Es wurden nur ca. 0,0002% im Kraut gefunden; offenbar ist die Menge sehr schwankend, was die verschiedenen Anschauungen über die Giftigkeit dieser Pflanze erklären mag. Man wußte übrigens schon im alten Griechenland, daß die Giftigkeit des Schierlings von seinem Standort abhängig ist. In neuerer Zeit ist behauptet worden, daß ganz alkaloidfreies Conium in Schottland wachse. Diese Angabe ist oft als Beispiel des wechselnden Alkaloidgehalts von Giftpflanzen zitiert worden, doch ist es nicht sicher, ob sie zu recht besteht.

Wiederholt hat man Coniin, oder doch ähnliche, oder nur ähnlich riechende Basen für Pflanzen anderer Familien angegeben. Bei der einfachen Konstitution des Coniins wäre dies ja keineswegs allzu überraschend. Indessen ist keine dieser Angaben bisher als zutreffend erkannt worden. So konnte Chapman (1914) kein Coniin im Hopfen nachweisen, worin es früher angegeben worden war. Bosscha glaubte (1878) Coniin oder ein ähnliches Alkaloid in der javanischen Giftpflanze *Sarcobolus narcoticus*, einer Asclepiadaceae, gefunden zu haben, doch handelte es sich nach Greshoff (1898) um ein curareartig wirkendes Glukosid. Für Coniin haben ferner gehalten: Wagner eine flüchtige Base aus der Wurzel von *Imperatoria ostruthium*, De Sanctis (1895) eine Base der Blätter

1) L. Lewin, Die Gifte in der Weltgeschichte. 1920.

2) Noch ältere Angaben über basische Verbindungen im Schierling stammen von Peschier und von Brandes.

und Stengel des schwarzen Hollunders (*Sambucus nigra*). Coniin-ähnlich riechende Basen wurden noch wiederholt angegeben (z. B. in *Vernonia*).

Daß aber den Coniumbasen chemisch ganz nahestehende Alkaloide in Pflanzen anderer Familien auftreten, zeigte die in den letzten Jahren aufgeklärte Konstitution der sogenannten Pelletierine, der Alkaloide der Granatwurzelrinde. Macbeth und Robinson¹ gaben an, daß bei der Destillation von Cevin, der Spaltbase von Cevadin, über Natronkalk eine Base erhalten wurde, die vielleicht 1-Coniin sei. Sie konnte aber nicht sicher identifiziert werden, da ein Vergleichspräparat fehlte.

Isolierung. Die zerquetschten Früchte werden mit verdünnter Sodalösung stehen gelassen und dann mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird unter Zugabe von Salzsäure oder Schwefelsäure eingedampft, getrocknet und durch Behandeln mit wasserfreiem Alkohol unter Ätherzusatz vom Ammoniaksalz getrennt. Hierauf werden die Salze mit Lauge zerlegt, in Äther aufgenommen, aus der getrockneten Lösung der Äther bei niederer Temperatur abdestilliert und die freien Basen im Wasserstoffstrom bei einer Temperatur unter 190° fraktioniert destilliert. Dabei bleiben die Conhydrine zurück. Aus dem Gemisch der abdestillierten Basen kann reines Coniin entweder durch Überführung in das Bitartarat gewonnen werden oder indem man die salzsauren Salze mit Aceton behandelt, wobei das salzsaure γ -Conicein zuerst in Lösung geht (Wolffenstein).² Nach J. v. Braun³ trennt man das Basengemisch nach Abscheidung der Conhydrine durch Benzoylierung, wobei das unveränderte Methylconiin aus der ätherischen Lösung mit verdünnter Säure ausgezogen werden kann. Durch Zusatz von Ligroin fällt die aus γ -Conicein gewonnene Benzoylverbindung aus. Aus den Benzoylverbindungen sind die Basen durch Hydrolyse leicht regenerierbar. Die Conhydrine können in Form der salzsauren Salze getrennt werden, von welchen jenes des Pseudoconhydrins aus Alkohol kristallisiert, während Conhydrinchlorhydrat in der Mutterlauge bleibt.

Physikalische und analytische Eigenschaften.

Coniin, $C_8H_{17}N$, bildet eine farblose, alkalisch reagierende Flüssigkeit, die bei 166° unzersetzt siedet. Wenig löslich in kaltem, noch weniger in heißem Wasser, dagegen leicht in Alkohol und Äther. Die Lösungen sind rechtsdrehend. Es schmeckt brennend und hat einen ganz charakteristischen Geruch. An der Luft oxydiert es sich leicht.

Methylconiin, $C_9H_{19}N$, ist eine coniinähnliche Flüssigkeit. Kp 176°. Rechtsdrehend $[\alpha]_D = 81,3^\circ$. Auch die 1-Form kommt natürlich vor.

1) A. K. Macbeth u. R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **121**. 1571 (1922).

2) R. Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **27**. 2615 (1894).

3) J. v. Braun, ebd. **38**. 3108 (1905).

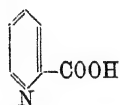
γ -Conicein, $C_8H_{15}N$, stark alkalisch reagierende Flüssigkeit, die sich wenig in Wasser löst. Kp 171° . Optisch inaktiv.

Conhydrin, $C_8H_{17}NO$, kommt nur in kleiner Menge vor; es kristallisiert in farblosen Blättchen, die bei 120° schmelzen und bei 226° unzersetzt sieden. Leicht löslich in Alkohol und Äther, schwerer in Wasser. Rechtsdrehend. $[\alpha]_D = +10^\circ$.

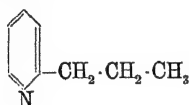
Pseudoconhydrin, $C_8H_{17}NO$, bildet ein leicht zerfließliches, kristallinisches Pulver; in Wasser und den meisten Lösungsmitteln leicht löslich. Schmelzpunkt 105° ; Siedepunkt 236° . Rechtsdrehend. $[\alpha]_D = +11^\circ$.

Die Salze des Coniins kristallisieren meist gut und lösen sich leicht in Wasser und Alkohol. Verwendet wurde meist das Bromhydrat, Nadeln, F. 211° . Über Farbenreaktionen siehe besonders W. J. Dilling¹; daselbst auch über die Isolierung aus tierischen Organen. Mit Nitroprussidnatrium färbt sich Coniin erst himbeerrot, dann gelb.² Reaktion mit CS_2 und Unterscheidung von Nicotin s. Melzer.³ Bestimmung von Coniin neben Nicotin.⁴ Bestimmung von Coniin im Schierling⁵, bei Vergiftungen⁶; Bestimmung⁷ und Verteilung⁸ der Gesamtalkaloide im Schierling. Zum Nachweis des Coniins dient ferner sein Geruch und das curareähnliche Verhalten am Froschpräparat.⁹

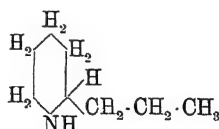
Chemische Konstitution und Synthese. Coniin ist α -Propylpiperidin, denn es wurde sowohl durch Zinkstaubdestillation (Hofmann 1884), wie auch durch Erhitzen mit Silberacetat (Tafel 1892) in das entsprechende Pyridinderivat, das Conyryn, übergeführt, welches α -Propylpyridin sein muß, da es bei der Oxydation Picolinsäure gibt. Es kann also nur eine Seitenkette enthalten. Das allein noch in Frage kommende Isopropylpyridin ist von Ladenburg (1884) synthetisch dargestellt und mit Conyryn nicht identisch befunden worden.



Picolinsäure



Conyryn



Coniin

1) W. J. Dilling, *Biochem. Journ.* **4**. 286 (1909). — *Pharm. Journ* [4] **29**. 34, 70, 102 (1909).

2) Gabutti, *Chem. Zentralbl.* 1906 II. 74.

3) Melzer, *Zeitschr. f. anal. Chem.* **37**. 350 (1898). — **38**. 399 (1899). — *Arch. d. Pharm.* **236**. 701 (1898).

4) G. Heut, *ebd.* **231**. 376 (1893).

5) Cavedoni, *Zeitschr. f. anal. Chem.* **29**. 235 (1890).

6) Andrews, *ebd.* **40**. 70 (1901).

7) *Pharmakop. d. U. S. A.* — Farr u. Wright, *Phar. Journ.* [3] **21**. 857, 936 (1891).

8) Farr u. Wright, *ebd.* [4] **1**. 89 (1895). — O. Tunmann, *Pflanzenmikrochemie*, 1913, S. 315.

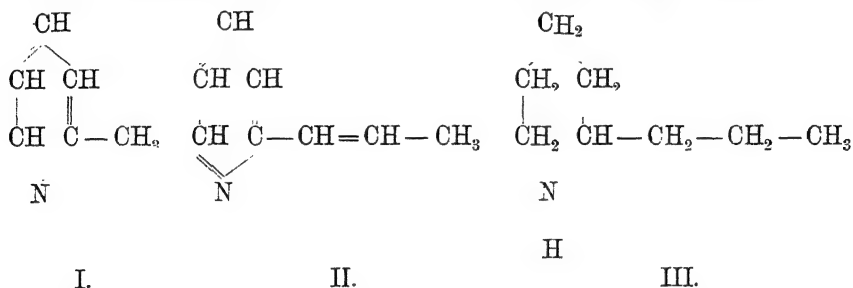
9) H. Fühner, In *Abderhaldens Biochem. Arbeitsmeth.* **5**. 61 (1911).

Die Konstitution des Coniins als eines normalen α -Propylderivates ergibt sich auch aus seiner Aufspaltung zu normalem Octan, wie es Hofmann durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure auf 300° gelang, sowie durch den Abbau zu Dihalogenoctan nach der Methode von v. Braun¹ durch Einwirkung von Halogenphosphor auf das benzoyleierte Coniin.

Coniin ist das erste Alkaloid, welches synthetisch erhalten worden ist.

Nach mehreren vergeblichen Versuchen gelang die Synthese Ladenburg² im Jahre 1886, vom Pyridin ausgehend. Beim Erhitzen auf 300° wandert die Methylgruppe des Pyridinmethylats vom Stickstoff zum benachbarten Kohlenstoffatom. Das so erhaltene α -Picolin (I.) wurde mit Acetaldehyd kondensiert, wobei das ungesättigte α -Allylpyridin (II.) entstand.

Durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhielt Ladenburg das inaktive α -Propylpiperidin (III.), welches durch fraktionierte Kristallisation der Bitartrate in die aktiven Komponenten zerlegt werden konnte.



Die Synthese ist später verschiedentlich modifiziert und verbessert worden.³

Die Ladenburgschen Arbeiten bildeten den Ausgangspunkt zur Diskussion der Frage, ob Isomeriefälle auf Grund der Asymmetrie dreiwertiger Stickstoffatome möglich seien. Ladenburg glaubte nämlich bei der Zinkstaubdestillation des Coniinchlorhydrats ein isomeres Coniin (Isoconiin) erhalten zu haben, das sich vom d, l-, von d-, und l-Coniin unterscheiden sollte. R. Wolfenstein konnte aber zeigen, daß es sich doch nur um ein Gemisch von d- und d, l-Coniin handle.⁴

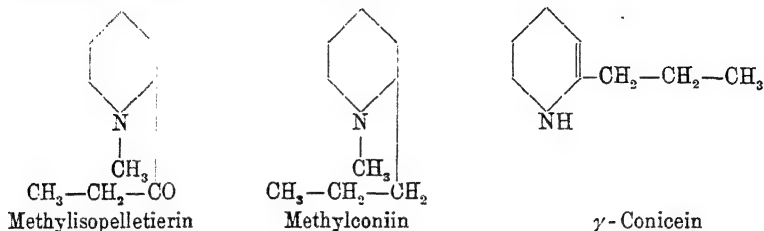
1) J. v. Braun u. Schmitz, Ber. d. d. chem. Ges. **39**. 4365 (1906). — S. a. R. Wolfenstein, ebd. **28**. 1459 (1895).

2) A. Ladenburg, ebd. **19**. 439, 2578 (1886). — **22**. 1403 (1889). — **39**. 2486 (1906). — **40**. 3734 (1907).

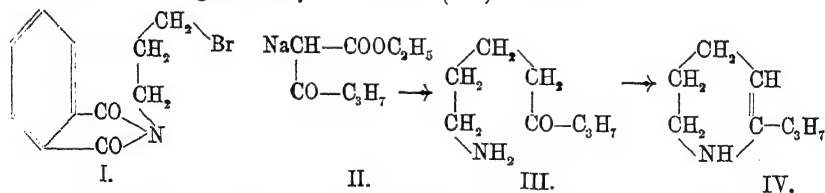
3) K. Löffler u. H. Kaim, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 94 (1909). — K. Hess u. Weltzien, ebd. **53**. 139 (1917). — C. Engler u. Bauer, ebd. **24**. 2530 (1891). — **27**. 1775 (1894).

4) Als Isoconiin bezeichnete Ladenburg später das nach seiner ersten Coniinsynthese erhaltene Produkt, das ein um etwa 4° größeres optisches Drehungsvermögen besaß als das natürliche d-Coniin. Es stellte sich aber heraus, daß das synthetische Produkt durch α -Allylpiperidin verunreinigt war.

Das Methylconiin ist das am Stickstoff methylierte Coniin-Derivat; es findet sich in geringer Menge sowohl in der d-Form (Wolffenstein 1894), als in der l-Form (Ahrens 1902) im Schierling.¹ Von K. Hess und A. Eichel² wurde es durch Reduktion des Methylisopelletierins erhalten, von Passon³ durch Methylierung von Coniin.



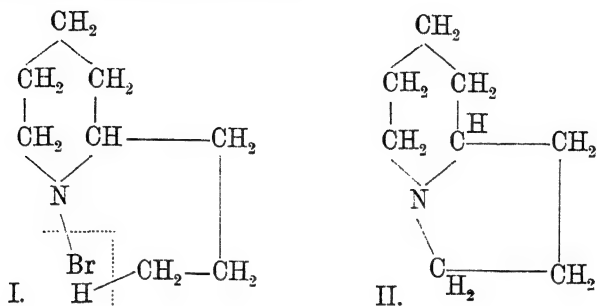
Als Coniceine werden die isomeren Verbindungen bezeichnet, die der Zusammensetzung $C_8H_{17}N$ entsprechen und die aus Coniin oder Conhydrin erhalten wurden. Das γ -Conicein kommt im Rohconiin manchmal in größerer Menge vor. Es wurde schon vor seiner Auffindung in demselben durch Einwirkung von Alkali auf Bromconiin künstlich erhalten (A. W. Hofmann). Es ist ein Coniin, welchem zwei Wasserstoffatome entzogen wurden; es kann daher durch Reduktion wieder in Coniin verwandelt werden. Die Lage der Doppelbindung folgt schon aus der Tatsache, daß die Base optisch inaktiv ist. Sie muß also am asymmetrischen Kohlenstoffatom des Coniinmoleküls liegen und da das γ -Conicein noch eine sekundäre Base geblieben ist, kann die doppelte Bindung nicht zum Stickstoff, sondern muß zum benachbarten Kohlenstoffatom führen. Das γ -Conicein ist auch durch Wasserabspaltung aus Conhydrin erhalten worden.⁴ Die Synthese des γ -Coniceins von S. Gabriel⁵ geht vom Brompropylphthalimid (I.) aus, das mit Natriumbutyrylessigester (II.) kondensiert wird. Das Reaktionsprodukt geht mit verdünnter Schwefelsäure unter Abspaltung von Phthalsäure und Kohlensäure in δ -Aminobutylpropylketon (III.) über, welches unter Ringschluß γ -Conicein (IV.) bildet:



Anschließend an das γ -Conicein wären noch mehrere Isomere zu erwähnen, die zwar nicht natürlich vorkommen, aber leicht aus dem Coniin, bzw. dessen Nebenalkaloid Conhydrin erhalten werden können.

- 1) S. a. J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 3108 (1905). — **50**. 1477 (1917).
- 2) K. Hess u. A. Eichel, ebd. **50**. 1386 (1917).
- 3) Passon, ebd. **24**. 1678 (1891).
- 4) K. Löffler u. R. Tschunke, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 929 (1909).
- 5) S. Gabriel, ebd. **42**. 4059 (1909).

Das von Hofmann¹ und Lellmann² aus Bromconiin (I.) durch Erhitzen mit Schwefelsäure erhaltene δ -Conicein (II.) wurde von Löffler und Kaim (l. c.) synthetisch dargestellt und ihm darnach die schon von Lellmann vorgeschlagene Formel.

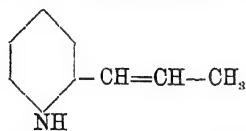


zugesprochen.

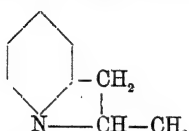
Die Bildung aus dem Bromconiin ist durch die Formulierung leicht ersichtlich. Es findet also unter Bromwasserstoffabspaltung die Bildung eines neuen Rings statt. Die Kombination eines Piperidin- mit einem Pyrrolidinring erfolgt hier in der Art, daß beide Ringe das Stickstoff- und ein Kohlenstoffatom gemeinsam haben.

Löffler bezeichnet diese Verbindung als Piperolidin. Eine andere Kombination dieser beiden Ringe, in welcher außer dem Stickstoff auch die diesem benachbarten Kohlenstoffatome beiden Systemen gemeinsam angehören, werden wir in den wichtigen Solanaceen- und Cocaalkaloiden antreffen.

Andere isomere Coniceine sind von Hofmann und Lellmann aus dem Conhydrin erhalten worden und durch Synthesen von Löffler und seinen Mitarbeitern³ in ihrer Konstitution erkannt worden.



β -Conicein = Allylpiperidin



ϵ -Conicein (Methylconidin)

Ein α -Conicein wurde aus Conhydrin durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure erhalten¹, ein Pseudoconicein von Löffler aus Pseudoconhydrin durch Erhitzen mit Phosphorpentoxyd.

Die Konstitutionsermittlung der Conhydrine erwies sich als ein schwieriges Problem, das auch heute noch nicht restlos gelöst ist.

Das Conhydrin ist das Hydroxylderivat des Coniins, denn es läßt sich über die Jodverbindung zu Coniin reduzieren, gibt unter Wasserabspaltung Coniceine. Die Hydroxylgruppe muß sich in der Seitenkette

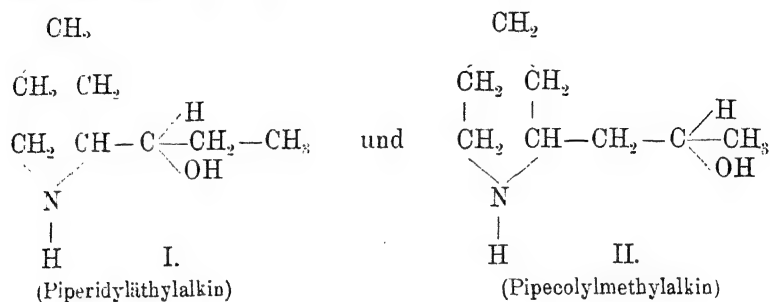
1) A. W. Hofmann, Ber. d. d. chem. Ges. 18. 5, 199 (1885).

2) Lellmann, Annal. d. Chem. 259. 193 (1890).

3) K. Löffler mit Ph. Plöcker, M. Flügel, G. Friedrich, H. Kaim, R. Tschunke, Ber. d. d. chem. Ges. 37. 1879 (1904). — 38. 3326 (1905). — 40. 1310 (1907). — 42. 94, 107, 929, 944, 3420 (1909).

befinden und kann nicht endständig sein, denn die Oxydation des Conhydrins mit Chromsäure liefert Pipecolinsäure¹ (α -Piperidincarbonsäure), während bei endständigem Hydroxyl die Seitenkette als Piperidinpropionsäure erhalten geblieben wäre.

Es bleibt nur die Wahl zwischen den beiden Formeln:



Die den beiden Formeln entsprechenden nichtaktiven Verbindungen sind synthetisiert worden, erwiesen sich jedoch trotz mancher Ähnlichkeit nicht identisch mit dem Conhydrin (Engler und Bauer², Ladenburg).³

Da nun die Verbindung II auch in aktiver Form erhalten wurde, und vom natürlichen Alkaloid in mehreren Eigenschaften erheblich sich unterschied, so war Löffler der Ansicht, daß für das Conhydrin der Formel I der Vorzug zu geben sei.

Die Verbindung $\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$ wurde von Engler durch Reduktion des Ketons $\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$ mit Natriumamalgam erhalten. Die Methylverbindung dieses Ketons, N-Methylconhydrinon, ist nach K. Hess strukturidentisch mit dem Granatwurz-alkaloid Methylisopelletierin (s. d.).

Pharmakologisches. Die ältere Literatur ist sehr unzuverlässig, die neuere wenig zahlreich, da das Coniin, das früher als schmerzstillendes Mittel angewandt wurde, keine therapeutische Beachtung mehr findet. Das Coniin gehört zu den wenigen Alkaloiden (Cytisin, Strychnin, Brucin), die curareähnliche Wirkung auf die Endigungen motorischer Nerven zeigen, ohne quaternäre Ammoniumbasen darzustellen. Ausgesprochen ist diese Wirkung beim Methylconiin, das aber auch erst als eine tertiäre Base zu betrachten ist.⁴ Nach Boehm⁴ und anderen Untersuchern zeigen nicht alle Coniinpräparate an Fröschen die Curarewirkung; sie tritt erst

1) R. Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **34**. 3166 (1901).

2) C. Engler u. Bauer, ebd. **24**. 2530 (1891). — **27**. 1775 (1894). — S. a. C. Engler, L. Lautenschläger u. A. G. T. Onsager, Chem. Zeitg. 1917, S. 376. A. G. T. Onsager, Dissertation Karlsruhe 1917.

3) A. Ladenburg, ebd. **22**. 2583 (1889). — **23**. 2709 (1890).

4) Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **15**. 432 (1882).

bei größeren Mengen und ohne vorhergehendes Erregungsstadium auf. Die tödliche Grenzdosis für Frösche beträgt 20 mg.

Für das Vergiftungsbild am Menschen, das sowohl aus den Beschreibungen aus alter Zeit, da der Schierlingsbecher als Todesstrafe getrunken wurde, wie aus verschiedentlichen zufälligen Vergiftungen bekannt ist, kommt außer dieser Lähmung der motorischen Nervenendigungen willkürlicher Muskeln noch die Lähmung des Rückenmarks in Betracht. Das Gehirn wird nicht beeinflusst. Zuerst werden die Füße schwer und kalt, dann werden immer höhere Partien von der Lähmung befallen, bis, meist unter vollem Bewußtsein, der Tod durch die Lähmung der Atemmuskulatur eintritt. Als Nebenwirkungen, die jenen des Nicotins ähneln, sind zu nennen: Speichelfluß, Kontraktionen des Darmrohrs. Die dem „Veratrin“ ähnliche lokale Einwirkung auf die Endapparate der sensiblen Nerven bewirkt eine Abstumpfung der Schmerzempfindung, woraus sich die frühere Anwendung von Emplastrum Conii und verwandter Mittel erklärt.

Das Coniin wird leicht durch die Haut und durch Schleimhäute resorbiert und mindestens zum Teil unverändert im Harn wieder ausgeschieden.

Bei der einfachen Konstitution des Coniins ist es verständlich, daß dem natürlichen Alkaloid im wesentlichen die gleichen Wirkungen wie den nächsten chemischen Verwandten zukommt. Die optischen Isomeren unterscheiden sich physiologisch nicht von einander. Auch zahlreiche, synthetisch dargestellte Isomere (Guareschi) erwiesen sich als dem Coniin physiologisch sehr ähnlich. Es ist fast für alle Tiere ein starkes Gift, viel giftiger als das entsprechende α -Propylpyridin (Conyryn) $C_8H_{11}N$, wie denn allgemein die Giftigkeit einer Verbindung durch Hydrierung gesteigert wird. Dagegen soll das partiell ungesättigte γ -Conicein das Coniin an Giftigkeit noch übertreffen. In den sauerstoffhaltigen Conhydrinen ist die physiologische Wirkung wesentlich vermindert.

Granatbaumalkaloide — Pelletierine

Schon Theophrast berichtet über die Granatbaumkultur in Kilikien; sie ist vielleicht sogar prähistorisch (Tschirch). Die Römer bezogen die besten Früchte aus Karthago; sie nannten sie punische Äpfel, daher die botanische Bezeichnung des Baumes *Punica granatum* (Myrtaceae). Verschiedene Teile des Baumes dienten als Heilmittel; die Wurzel besonders gegen den Bandwurm. Im Jahre 1877 isolierte Tanret¹ aus der Stamm- und Wurzelrinde mehrere Alkaloide, darunter das Pelletierin, den Hauptträger der anthelmintischen Wirkung. Es gelang ihm später

1) Ch. Tanret, Compt. rend. de l'acad. 86. 1270 (1878) — 87. 358 (1878) — 88. 716 (1879). — 90. 695 (1880).

die folgenden 4 Alkaloide von einander zu trennen und zu charakterisieren: Pelletierin, Isopelletierin, Pseudopelletierin und Methylpelletierin. Piccinni fügte 1899 diesen noch das Isomethylpelletierin hinzu. Die Alkaloide sind von Tanret nach dem berühmten französischen Alkaloidchemiker Pelletier benannt worden. Namengebung und Individualität der Basen sind später Gegenstand von Kontroversen geworden. Da schon eine Primulaceae auf den Namen Pelletiera getauft worden war, Pelletierin somit ein Inhaltsstoff derselben heißen sollte, nannte Falk das Hauptalkaloid Punicin.

Von den Alkaloiden war bis vor wenigen Jahren nur das Pseudopelletierin in seiner Konstitution aufgeklärt. Es erwies sich als das nächsthöhere Kernhomologe des Tropinons. Die Muttersubstanz des Pseudopelletierins wurde aber Granatanin genannt, das Pseudopelletierin daher auch N-Methylgranatonin und das Pelletierin Granatonin. Diese Bezeichnungen sind aber vorläufig als unzweckmäßig zu betrachten. Die Untersuchungen von K. Heß haben gezeigt, daß die Pelletierine, die er in Händen hatte, zwar genetisch dem Pseudopelletierin nahe verwandt erscheinen, rein strukturchemisch aber den Piperidinderivaten zuzuzählen sind und den Conhydrinen des Schierlings sehr nahe stehen. Gegenüber den älteren Angaben von Ch. Tanret und neueren Angaben von G. Tanret ergaben sich aber so viele Unstimmigkeiten, daß es als sehr wahrscheinlich betrachtet werden muß, daß die Alkaloide verschiedener Provenienz ungleicher Natur sind. Sollten sich dann einzelne Basen als Cyclooctanderivate erweisen, wie das Pseudopelletierin, könnte man zweckmäßig für diese auf die Bezeichnung als Granataninderivate zurückgreifen, was in Anbetracht der verwirrenden Präfixe, die jetzt gebraucht werden, zu begrüßen wäre.

K. Heß und seine Mitarbeiter¹ geben folgende Alkaloide an: Pelletierin, Isopelletierin, Methylisopelletierin, N-Methyl-Piperidyl-propan-2-on und Pseudopelletierin. Sie fanden keine optisch aktiven Alkaloide in der Rinde und haben deshalb nur die inaktiven Basen Tanrets zu identifizieren vermocht.

Eigenschaften der Alkaloide.

1) Pelletierin, $C_8H_{15}NO$, und Isopelletierin. Das Pelletierin wurde von Ch. Tanret (l. c.) und G. Tanret² als ein farbloses Öl, das sich an der Luft leicht bräunt, beschrieben; K_p 195° unter teilweiser Zersetzung. Es löst sich in Wasser, leichter in Alkohol, Äther und Chloroform. Starke Base. $[\alpha] = -27,8^\circ$ in Wasser, $-31,1^\circ$ in Äther. Das

1) K. Heß, Ber. d. d. chem. Ges. 50. 368, (1917) — K. Heß u. A. Eichel, ebd. 50. 380, 1192, 1386 (1917) — 51. 741 (1918) — K. Heß, ebd. 52. 964, 1004 (1919) — K. Heß u. R. Grau, Annal. d. Chem. 441. 101 (1925).

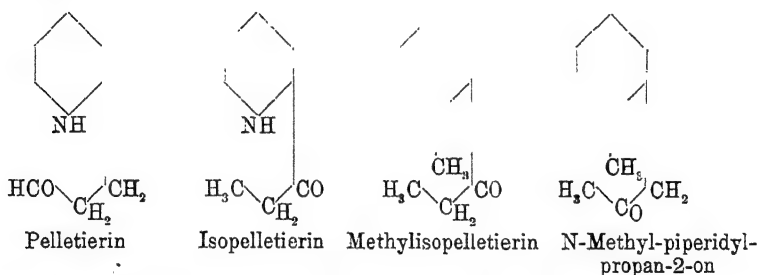
2) G. Tanret, Bull. Soc. Chim. (4) 27. 612 (1920) — Compt. rend. de l'acad. 170. 1118 (1920). — 176. 1659 (1923).

Sulfat kristallisiert mit 3 Mol. Wasser, schmilzt wasserfrei bei 133° und zeigt $[\alpha]_D = -30,3^{\circ}$ (in Wasser). Das Isopelletierin gleicht dem Pelletierin vollkommen, ist aber optisch inaktiv. Das Pelletierin wird durch Wärme oder Alkalien außerordentlich leicht racemisiert. Auch bei der Hydrolyse seiner Acetyl- oder Benzoylverbindung entsteht die inaktive Form. Nach G. Tanret kann man aus 1 kg Rinde 0,7—1 g Pelletierin gewinnen, doch findet man von der aktiven Form auch weniger, ja sie kann in seltenen Fällen ganz fehlen. Dieses Pelletierin ist eine sekundäre Base und enthält eine Carbonylgruppe.

K. Heß erhielt aus 1 kg der Rinde 0,52 g der inaktiven Base der Formel $C_8H_{15}NO$, die er als Pelletierin bezeichnet, 0,01 g einer strukturierten Verbindung, die Isopelletierin genannt wird, 0,2 g Methylisopelletierin, 0,01 g des N-Methyl-piperidyl-propan-2-on und 1,8 g des Hauptalkaloids Pseudopelletierin.

Das inaktive Pelletierin von Heß gab bei der Spaltung aber andere Werte der optischen Aktivität. Es ist daher noch unklar, ob sich die Feststellungen über die Konstitution der von K. Heß untersuchten Basen der Formel $C_8H_{15}NO$ auch auf die Tanretischen Pelletierine beziehen lassen.

Nach K. Heß und A. Eichel kommen den von ihnen untersuchten beiden Pelletierinen und den beiden Methylpelletierinen die nachstehenden Konstitutionsformeln zu:



2) Methylpelletierine. $C_9H_{17}NO$. Das Tanretische Methylpelletierin ist eine bei 215° siedende ölige Flüssigkeit ($Kp_{45} = 106-108^{\circ}$). $[\alpha]_D = +27,7^{\circ}$. Das Drehungsvermögen wird zum Unterschied von jenem des Pelletierins durch Kochen mit Alkalien nicht herabgesetzt. Auch die Salze sind rechtsdrehend. Chlorhydrat F. $168-170^{\circ}$.

K. Heß fand zwei Methylpelletierine von denen er eines als Methylisopelletierin bezeichnete, weil es die N-Methylverbindung seines Isopelletierins darstellt. Diese Verbindung ist nach ihm identisch mit dem Isomethylpelletierin, das Piccinini¹ beschrieben hatte. Es bildet ein alkalisch reagierendes Öl; $Kp_{20} = 114-117^{\circ}$. Es ist optisch inaktiv, kann aber in die aktiven Komponenten gespalten werden. Das zweite

1) Piccinini, Gazz. chim. ital. 29. II. 311 (1899).

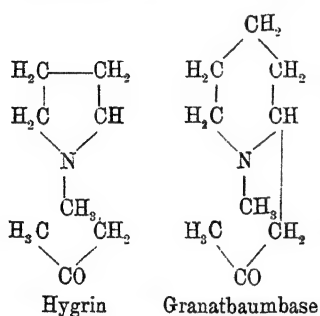
Methylpelletierin, das N-Methylpiperidyl-propan-2-on ist ebenfalls ein farbloses Öl; $Kp_{15} = 82-84^\circ$. Es hat einen blumigen Geruch.

3) Pseudopelletierin, $C_9H_{15}NO$, ist die einzige kristallisierende Base der Granatbaumrinde. Es bildet Prismen, die bei 48° schmelzen und bei 246° siedend. Leicht löslich in Wasser, Alkohol Äther, Chloroform, schwer in Petroläther. Starke Base. Optisch inaktiv.

Über den Nachweis und die Bestimmung der Alkaloide in der Granatwurzelnrinde s. K. H. Bauer.¹

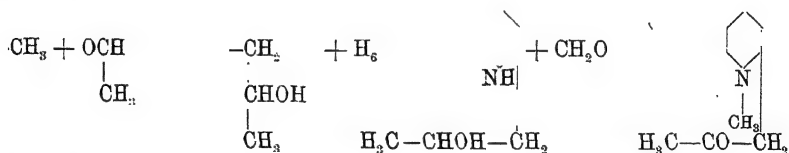
Konstitutionserforschung und Umwandlungen in Alkaloide des Schierlings (Pelletierine und Methylpelletierine). Das Pseudopelletierin und seine Beziehungen zum Cyclooctan und den Tropinbasen.

1) Pelletierine und Methylpelletierine. Piccinini erkannte, daß das von ihm aufgefundene, optisch inaktive Methylpelletierin ein Keton sei und er vermutete, daß es sich um die dem Hygrin entsprechende, höhere homologe Base handle. Dem Hygrin gab man nach Willstätter



eine dem Tropinon entsprechende Konstitution, die von K. Hess durch die Synthese bestätigt wurde. Die analoge Piperidinbase wurde von K. Hess, Merck und Uibrig² synthetisch dargestellt. Sie gingen vom α -Piperidylpropan-2-ol aus, das seinerzeit Ladenburg durch Kondensation von α -Picolin mit Acetaldehyd und Reduktion zur Piperidinbase dargestellt hatte, um es mit dem Conhydrin zu vergleichen. Mit Formaldehyd in Gegenwart

von Salzsäure behandelt, fand dann Methylierung unter gleichzeitiger Oxydation statt:



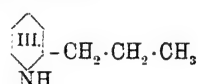
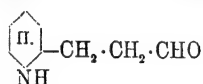
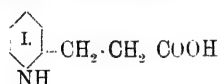
Das erhaltene α -N-Methylpiperidyl-propan-2-on erwies sich allerdings nicht mit dem Methylisopelletierin identisch, wurde aber in kleinen Mengen im Vorlauf der Destillation des Rohpelletierins nachgewiesen. Man ersieht an dieser Stelle am deutlichsten die Zusammenhänge, welche die Basen des Schierlings, der Cocablätter und der Solanaceen verbinden. Wir haben einerseits die nahe Verwandtschaft zu den Conhydrinen, dann

1) K. H. Bauer, *Analyt. Chem. d. Alkaloide*. 1921.

2) K. Hess, F. Merck u. Cl. Uibrig, *Ber. d. d. chem. Ges.* 48. 1886 (1915).

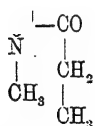
zu den Hygrinen und den Tropinderivaten. Zu letzteren schlägt das Pseudopelletierin die Brücke.

Das Methylisopelletierin erwies sich als die isomere Verbindung mit der Ketogruppe in Stellung 1. Es ist also nicht, wie ursprünglich vermutet wurde, das N-Methylderivat von Pelletierin (K. Hess). Pelletierin ist ein Aldehyd und zwar ist die Aldehydgruppe endständig am Propanrest. Es bildet dementsprechend ein Oxim, das sich mit Phosphor-pentachlorid in das Nitril umwandeln läßt; beim Verseifen entsteht eine Säure, die sich identisch erwies mit der von Löffler und Kaim¹ synthetisch erhaltenen β -Hexahydro-2-piridyl-propionsäure (I). Andererseits läßt sich Pelletierin (II.) zu Coniin (III.) reduzieren, wenn man es in das Hydrazon überführt und dieses mit Natriumäthylat erhitzt.



Das Isopelletierin von Hess ist ein Keton und nicht identisch mit dem synthetisch erhaltenen α -Piperidylpropan-2-on, $\text{C}_5\text{H}_9\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$. Es sollte daher der Verbindung $\text{C}_5\text{H}_9\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ entsprechen. Damit stimmt überein, daß es sich mit Dimethylsulfat in Methylisopelletierin (s. o.) überführen ließ, dessen Konstitutionsbeweis nachfolgend beschrieben wird (K. Hess und A. Eichel).

Ebenso wie Pelletierin ließ sich Methylisopelletierin über das Hydrazon reduzieren. Dabei wurde N-Methylconiin erhalten.² Die Stellung der Carbonylgruppe ergab sich daraus, daß sowohl das methylierte Pelletierin, wie das synthetisierte α -N-Methylpiperidyl-propan-2-on (s. o.) sich mit Methylisopelletierin nicht identisch erwies. Das Methylisopelletierin muß



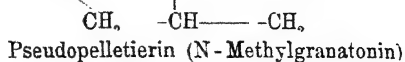
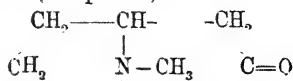
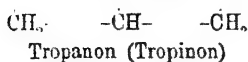
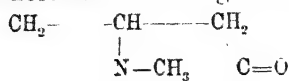
also die nebenstehende Konstitution besitzen. Diese Feststellung ist von einer, über den speziellen Fall einer Konstitutionsbestimmung eines Nebenalkaloids hinausgehenden Bedeutung. Denn dadurch ergab sich eine Beziehung zum Coniumalkaloid Conhydrin, die ohne Erweiterung der bisherigen theoretischen Vorstellungen über die Ursachen der Isomerien sich schwer erklären läßt. Methylisopelletierin besitzt nämlich danach die gleiche Struktur wie das aus dem Conhydrin gewonnene ebenfalls optisch inaktive Methylconhydrinon und die Verschiedenheit der beiden Basen sollte nur durch Annahme einer Stereoisomerie des dreiwertigen Stickstoffatoms bedingt sein. Gegen diese hat sich aber Meisenheimer³ ausgesprochen. Näheres s. bei K. Heß und R. Grau (l. c.).

1) K. Löffler u. H. Kaim, Ber. d. d. chem. Ges. **42**, 94 (1909).

2) S. a. J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3108 (1905) — **50**, 1477 (1917).

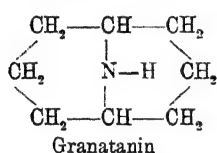
3) J. Meisenheimer, Annal. d. Chem. **420**, 190 (1920) — Journ. prakt. Chem. [2] **102**, 45 (1921) — J. Meisenheimer, Angermann, Finn u. Vieweg, Ber. d. d. chem. Ges. **57**, 1744 (1924).

2) Das Pseudopelletierin und seine Beziehungen zum Cyclooctan und den Tropinbasen. Das Pseudopelletierin ist das nächsthöhere Kernhomologe des Tropanons (Tropinon):



Die Erkenntnis dieses nahen Zusammenhangs ist durch die Arbeiten von Ciamician und Silber¹ vermittelt worden. Sie zeigten, daß der Sauerstoff des Pseudopelletierins in Ketonform gebunden ist; ferner führten sie die Reduktion zum Alkamin, dem N-Methylgranatolin, die Oxydation zur Methylgranatsäure aus, die Umwandlung in α -Propylpyridin (Conyryn) bei der Zinkstaubdestillation des Granatanins.

Aber erst durch die Arbeiten Willstätters² über die Konstitution des Tropins und die Anwendung der gleichen Methoden auf das Pseudopelletierin und seine Derivate durch Piccinini³ ist die Formulierung in der gegebenen Weise angenommen worden.

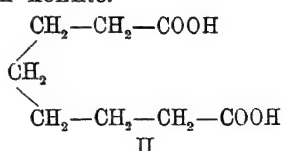
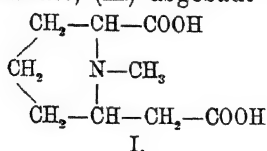


Die Muttersubstanz des Pseudopelletierins ist das Granatanin. Es entsteht aus dem Pseudopelletierin durch Reduktion desselben zum Alkamin N-Methylgranatolin (dem Tropin entsprechend), und Oxydation mit Permanganat in alkalischer Lösung,

wobei die Methylgruppe am Stickstoff wegoxydiert wird und Granatolin (dem Tropigenin oder Nortropanol entsprechend) entsteht. Durch Wasserabspaltung und Reduktion gelangt man schließlich zu dem dem Norhydrotropidin (Nortropan) analogen Granatanin.

Das Molekül des Alkaloids ist also gebildet durch eine Kondensation zweier Piperidinringe, die das Stickstoff- und die beiden benachbarten Kohlenstoffatome gemeinsam haben.

Ganz ähnlich wie Willstätter vom Tropin über die Tropinsäure zur normalen Pimelinsäure gelangte, wurde bei der Oxydation des Pseudopelletierins erst die der Tropinsäure kernhomologe Methylgranatsäure (I) erhalten, die bei der erschöpfenden Methylierung bis zur normalen Suberinsäure (Korksäure) (II) abgebaut werden konnte.

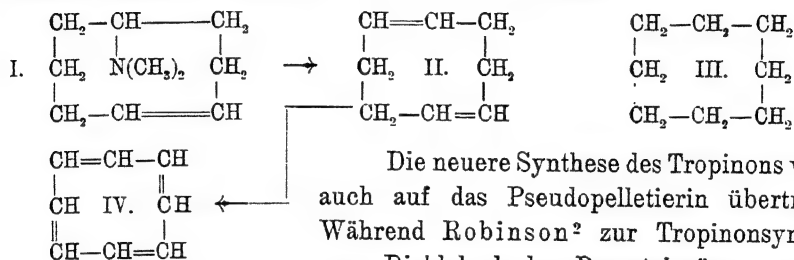


1) G. Ciamician u. P. Silber, Ber. d. d. chem. Ges. **25**. 1601 (1892) — **26**. 156, 2738 (1893) — **27**. 2850 (1894) — **29**. 481, 490, 2970 (1896).

2) R. Willstätter, ebd. **29**. 393 (1896) u. f. — Annal. d. Chem. **317**. 204 (1901) — **326**. 1 (1903).

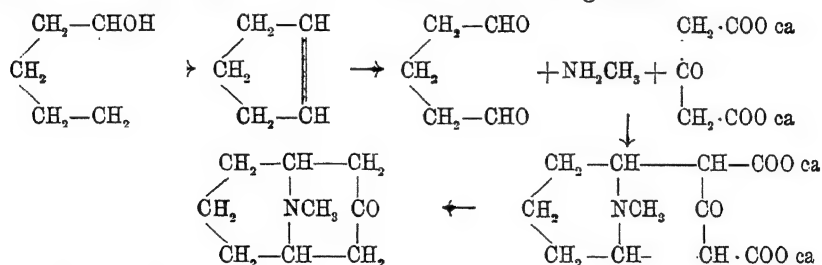
3) Piccinini, Gazz. chim. ital. **29**. II. 104 (1899).

Pseudopelletierin ist also ein Derivat des Cyclooctans. Es ließ sich auch zu Cyclooctan durch erschöpfende Methylierung abbauen (R. Willstätter u. E. B. H. Waser¹). Als Zwischenprodukte entstehen Dimethyl-amino-cycloocten (I.) und Cyclooctadien (II.). Von diesem führt die Reduktion zum Cyclooctan (III.), die vorsichtige Oxydation zum theoretisch interessanten Cyclooctatetraen (IV.), daß sich wider Erwarten vom Benzol in seinem ganzen Verhalten wesentlich unterschied.



Die neuere Synthese des Tropinons wurde auch auf das Pseudopelletierin übertragen. Während Robinson² zur Tropinonsynthese vom Dialdehyd der Bernsteinsäure ausgeht, verwenden Menzies und Robinson³ den Dialdehyd der Glutarsäure. Auch die englischen Forscher sehen in den Alkaloiden umgebaute Proteinbausteine und denken für den Tropinonaufbau an das Ornithin als Ausgangsmaterial, für das Pseudopelletierin an sein nächst höheres natürliches Homologes, das Lysin.

Der Gang der Synthese ist der folgende: Cyclopentanol wird durch Wasserentzug in Cyclopenten umgewandelt, dieses in das Ozonid, das mit Titanchloridlösung in Gegenwart von Natriumacetat und Eisessig gespalten wird. Der so erhaltene Glutardialdehyd wurde mit Methylamin und acetondicarbonsaurem Calcium zur Reaktion gebracht:



Pharmakologisches. Am besten untersucht ist das Pelletierin. Es ruft sowohl bei Fröschen, wie bei Warmblütlern gesteigerte Reflexerregbarkeit und Krämpfe hervor. Nach größeren Dosen erfolgt motorische Lähmung nach Art der Curarewirkung, schließlich der Tod durch Atem-

1) R. Willstätter u. E. B. H. Waser, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 1176 (1910). — **44**. 3423 (1911) s. a. R. Willstätter u. H. Veraguth, ebd. **38**. 1975 (1905). — **40**. 957 (1907). — R. Willstätter u. T. Kametaka, ebd. **41**. 1480 (1908). — R. Willstätter u. M. Heidelberger, ebd. **46**. 517. (1913).

2) R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **111**. 762 (1917).

3) R. Ch. Menzies u. R. Robinson, ebd. **125**. 2163 (1924).

stillstand.¹ Dem Pelletierin kommt die spezifische Giftwirkung gegen Bandwürmer zu. Auf andere Würmer erstreckt sich diese Wirkung nicht, auch nicht auf Hakenwürmer (*Acanthocephalen*).² Das Isopelletierin soll ganz ähnlich auch auf Bandwürmer wirken. Die anderen Alkaloide³ sind auch nicht harmlos, weshalb bei der Verabreichung von Präparaten aus Granatbaumrinde Vorsicht am Platze ist. Die tödliche Dosis für Kaninchen und Meerschweinchen wurde mit 0,2—0,3 g Pelletierin (intravenös) angegeben.

Die Verwendung von Pelletierin selbst, das seiner leichten Löslichkeit und seiner zu schnellen Resorption wegen mit Gerbsäure versetzt wird, hat sich wenig bewährt; andererseits läßt der wechselnde Alkaloidgehalt der Rinde eine genaue Dosierung derselben nicht zu. Auch bewirkt der hohe Gerbsäuregehalt derselben (20 %) oft Erbrechen und Übelkeit. Größere Dosen der als Mazerationsdekot angewandten frischen Rinde oder der Alkaloide erzeugen dem Veratrin ähnliche Wirkungen, dann aber auch Sehstörungen, die mehreremals zur Erblindung geführt haben. Auch sind einzelne Todesfälle beschrieben worden. Über einen Zusammenhang zwischen Konstitution und anthelmintischer Eigenschaft läßt sich nichts Bestimmtes aussagen (s. a. Caius u. Mhaskar).

c) Gruppe der Alkaloide mit Pyrrol- und Pyridinkernen

Auch die in dieser Gruppe zusammengefaßten Alkaloide sind zum überwiegenden Teil Derivate von vollkommen hydrierten Heterocyklen (Pyrrolidin, Piperidin). Unter sich und mit dem Pseudopelletierin, damit auch mit den andern Granatbaumalkaloiden und jenen des Schierlings chemisch verwandt sind die Alkaloide der Atropin- und der Cocaingruppe, denen das S. 21 abgebildete Skelett der Spaltbase (Tropin, Ecgonin usw.) zugrunde liegt (Tropinon s. S. 242 u. 284).

Solanaceen-Alkaloide. Atropin

Die Familie der Solanaceen ist reich an alkaloidführenden Gattungen. An dieser Stelle werden nur jene beschrieben, die gewöhnlich als Solanaceenbasen bezeichnet werden; es sind dies das Atropin und seine Begleiter, die ihm auch konstitutiv sehr nahe stehen. Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis handelt es sich um die folgenden Verbindungen:

Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$, eines der bekanntesten Alkaloide, besonders bemerkenswert durch die Wirkung (Vergrößerung) auf die Pupille. Das

1) Loup, Schweiz. Apoth. Zeitg. 54. 476 (1916).

2) J. F. Caius u. K. S. Mhaskar, Indian Journ. med. res. 11. 353 (1923). — Chem. Zentralbl. 1925 I. 1627.

3) Über die Wirkung von Pseudopelletierin s. R. Hazard, Compt. rend. Soc. Biol. 95. 184 (1926). Intravenöse Gaben von 0,05—0,1 g heben beim Hund die Sekretion der submaxillären Drüsen auf.

Studium seiner Wirkung ist mit der Entwicklungsgeschichte der experimentellen Pharmakologie aufs innigste verknüpft. Es ist das therapeutisch bevorzugteste Solanaceenalkaloid geblieben. Es ist aber zweifelhaft, ob es überhaupt als solches in der Pflanze vorkommt, da es die razemische Form des Hyoscyamins darstellt und, wenn nicht zur Gänze, so doch zum größten Teil bei der Isolierung sekundär aus diesem entsteht. Seinen Namen hat es von *Atropa belladonna*, der Tollkirsche, dem bekanntesten Fundort. Der Pflanzennamen seinerseits (Linné 1753) ist von der den Lebensfaden abschneidenden Parze *Atropos* abgeleitet.

Hyoscyamin entspricht der linksdrehenden, natürlich vorkommenden Form des Atropins. In allen unten genannten Pflanzen. Von Geiger und Hesse 1833 zuerst aus *Hyoscyamus niger*, dem schwarzen Bilsenkraut, gewonnen. Name von *εσκήλαρος* = Schweinsbohne.¹

Nor-Hyoscyamin, $C_{16}H_{21}NO_3$, ist das nächst niedere Homologe des Hyoscyamins, das dasselbe in einigen Solanaceen begleitet. Hier trägt das Stickstoffatom des Tropins noch keine Methylgruppe (Nor-Tropin).

Nor-Atropin ist offenbar kein natives Alkaloid, sondern die bei der Isolierung razemisierte Form des Nor-Hyoscyamins.

Ein drittes Paar von Alkaloiden, das bisher einzig in der Tollkirsche gefunden wurde, scheint ebenfalls in einem Verhältnis der Stereoisomerie zueinander zu stehen. Es sind dies das Atropamin (Apoatropin) und das Belladonin, beide der Formel $C_{17}H_{21}NO_2$ entsprechend und aus Atropin durch Entzug eines Wassermoleküls entstehend. Der basische Teil des Moleküls bleibt dabei unverändert, dagegen wird die Tropasäure des Atropins in die ungesättigte Atropasäure übergeführt.

Während also auch diese Alkaloide Derivate des einwertigen Alkoholamins Tropin, $C_8H_{15}NO$, darstellen, leiten sich das Scopolamin, $C_{17}H_{21}NO_4$ und das Meteloidin, $C_{18}H_{21}NO_4$, von sauerstoffreicheren Alkoholaminen ab. Scopolamin begleitet Atropin wie es scheint ständig; identisch bzw. optisch isomer mit Scopolamin sind Hyoscin und Atroscin. Der Name Hyoscin wird vielfach, besonders in angelsächsischen Ländern, noch für Scopolamin gebraucht. Die Spaltbase des Scopolamins wurde Scopolin bzw. Oscin genannt. Neuerdings ist aber erkannt worden, daß bei schonender Hydrolyse als primäres Spaltungsprodukt zunächst das isomere Skopin entstehe. Die Spaltbase des Meteloidins ist das Teloidin.

Noch sehr unvollkommen studiert ist das in der Alraunwurzel gefundene Mandragorin. Es sind früher noch eine Reihe anderer Alkaloide beschrieben worden, die sich aber wesentlich als Gemische der schon genannten Alkaloide bzw. ihrer optischen Isomeren herausstellten. So ist das Daturin des Stechapfels identisch mit Atropin (v. Planta 1850) bzw.

1) Der Ursprung dieses Namens ist unklar. Die Frucht ist keine Bohne und bildet natürlich auch kein Schweinefutter.

Hyoscyamin (Ladenburg 1880). Ebenso ist das Duboisin von Merck mit Hyoscyamin identisch. Das amorphe Duboisin-Merck besteht im wesentlichen aus d, l-Scopolamin und enthält daneben eine geringe Menge eines andern Alkaloids, welchem es seinen coniinähnlichen Geruch verdanken dürfte.¹ Das als Pseudohyoscyamin (ψ -Hyoscyamin) beschriebene Alkaloid ist nach Carr und Reynolds² kein Isomeres des Hyoscyamin, sondern dessen Norverbindung, also identisch mit dem oben genannten Nor-Hyoscyamin.

Die wichtigsten Stammpflanzen der genannten Alkaloide sind:

Atropa belladonna, die Tollkirsche. In diesen beiden Bezeichnungen prägen sich die Hauptwirkungen der Pflanze bzw. des Atropins aus. Der Name Belladonna kam in Venedig und Padua auf und bezieht sich auf die periphere Wirkung des Extrakts, der beim Einträufeln ins Auge die Pupille erweitert und dadurch dem Auge der Frauen Glanz verleiht. Die Bezeichnung Tollkirsche ist auf die zentralerregende Wirkung zurückzuführen. Dem Altertum war die Tollkirsche unbekannt. Die medizinische Verwendung der Pflanze ist erst seit dem 15. Jahrhundert sicher nachgewiesen.

Atropa Belladonna enthält die Alkaloide Hyoscyamin, Scopolamin, Atropamin und Belladonin. Der Alkaloidgehalt ist sehr wechselnd. Im Mittel enthalten die Samen 0,8 %, die Wurzeln 0,5 %³, die Blätter 0,4 % Gesamtalkaloide, in der Hauptsache Hyoscyamin. Ältere Wurzeln enthalten nach Gadamer etwas Atropin vorgebildet. Über flüchtige „Protoalkaloide“ der Belladonnablätter s. S. 233.

Hyoscyamus niger, das schwarze Bilsenkraut, war schon im Altertum (Dioscorides, Plinius) als Heil- und Zaubermittel (Liebestränke) bekannt. Enthält hauptsächlich Hyoscyamin, daneben Scopolamin. Die gleichen Alkaloide kommen auch bei *Hyoscyamus albus* und *Hyoscyamus muticus* vor. Bilsenkraut spielte auch in der Volksmedizin nordeuropäischer Völker eine große Rolle. Der Blätterextrakt ist heute noch officinell (gegen Bronchitis empfohlen).

Datura Stramonium, der Stechapfel und verwandte Arten, *D. Metel*, *D. meteloides*, *D. quercifolia*, *D. arborea*, *D. fastuosa*. Ob der Stechapfel im Altertum bekannt war, ist unsicher; in Europa wurde die Pflanze seit dem 16. Jahrhundert beschrieben. Sie enthält in den Blättern und Samen 0,2—0,5 % Alkaloide, hauptsächlich Hyoscyamin, in den Wurzeln auch Scopolamin. Letzteres Alkaloid wiegt vor bei *D. Metel*, *D. arborea* und *D. fastuosa*. Neuerdings fand S. Osada in den Samen, Fruchtschalen und Stengeln von *Datura meteloides* Scopolamin, Hyoscyamin und Meteloidin; *Datura alba* enthält kein Meteloidin, dafür Atropin.⁴

1) Beckurts u. Müller, Apoth.-Zeitg. 27. 683 (1912).

2) Carr u. Reynolds, Journ. Chem. Soc. 101. 946 (1912).

3) J. J. Blackie, Pharmazeut. Journ. 116. 231 (1926) gibt 0,6—0,7 % an.

4) S. Osada, Arch. d. Pharm. 262. 277 (1924).

Duboisia myoporoides enthält Hyoscyamin und Scopolamin, daneben Nor-Hyoscyamin. Die Pituripflanze (Duboisia Hopwoodii) enthält ein Alkaloid (Piturin), das früher für Nicotin gehalten wurde und das tatsächlich diesem näher stehen soll als den Tropinderivaten.¹

Scopolia atropoides (Sc. carniolica), die Tollwurz, enthält 0,4–0,5 % Alkaloide, in der Hauptsache Hyoscyamin, daneben Scopolamin. Die in Japan officinelle Sc. japonica ist viel alkaloidärmer. Die Blätter führen Hyoscyamin und Norhyoscyamin.²

Gewinnung der Alkaloide. Atropin wird nach dem älteren Verfahren von Rouboudin³ aus blühenden Belladonna-Pflanzen durch Auspressen oder Zentrifugieren der zerquetschten Pflanzen, Coagulation des Eiweiß, Ausschütteln mit Alkali und Chloroform, sowie entsprechender weiterer Reinigung gewonnen. Die neueren Verfahren wurden im wesentlichen von Pesci, Gerrard und Procter³ ausgearbeitet. Man geht von getrockneten Belladonnawurzeln oder von Stechapfelsamen aus, die mit 90 %-igem Alkohol extrahiert werden; dann wird mit wenig Kalkmilch versetzt und die vom Niederschlag befreite Lösung mit Schwefelsäure angesäuert.⁴

Zur Darstellung von Hyoscyamin muß man vorsichtig verfahren und die Razemisierung der durch Alkalien in Freiheit gesetzten Alkaloide durch Einhaltung niedriger Temperaturen vermeiden. Das beste Ausgangsmaterial ist das von anderen Alkaloiden freie Kraut oder Samen von Hyoscyamus muticus.⁵ Das Sulfat ist in Alkohol viel schwerer löslich, als jenes des Atropins. Die freien Basen können durch Benzin getrennt werden, in welchem Hyoscyamin schwerer löslich ist.⁶

Scopolamin kann am leichtesten aus Datura Metel erhalten werden. Sonst wird es aus den Mutterlaugen der Hyoscyamingewinnung dargestellt, indem man diese mit Bromwasserstoffsäure sättigt und nach Zusatz von Alkohol kristallisieren läßt.⁷

1) Rothera, Biochem. Journ. **5**. 913 (1910).

2) Eine interessante Darstellung über die Scopolia-Wurzel als Gift und Heilmittel s. bei H. Führer, Therap. Monatsh. **1919**, S. 221; s. a. A. Heffter ebd. **1919**, S. 387.

3) Näheres siehe bei Siedler in Ullmanns Enzyklop. d. techn. Chem. **1**. S. 250.

4) Die weitere Reinigung hängt von der Art des Ausgangsmaterials ab. Bei ölhaltigen Samen geht der Extraktion der Alkaloide eine solche des Öls mit Petrol bei Gegenwart verdünnter Säuren voraus. Zur Darstellung von Atropinsulfat aus Datura-Blättern extrahieren H. W. Rhodehamel und E. H. Stuart, Journ. Ind. and Engin. Chem. **13**. 218 (1921), mit 0,2 %-iger wässriger Schwefelsäure bei Gegenwart von Formaldehyd. Sie adsorbieren die Alkaloide dann an Fullererde, trocknen, extrahieren dann mit Äther nach dem Alkalischemachen mit Ammoniak oder Kalkwasser, worauf weitere Reinigungsoperationen folgen.

5) Dunstan u. Brown, Journ. Chem. Soc. **75**. 72 (1899). — **79**. 71 (1901).

6) A. Goris u. P. Costy, Bull. Scienc. Pharmac. **29**. 113 (1922).

7) Näheres über die Trennung der Nebenbasen s. bei Kircher, Arch. d. Pharm. **243**. 309 (1905). — **244**. 66 (1906). — Andrews, Journ. Chem. Soc. **99**. 1871 (1911). — Pyman u. Reynolds, ebd. **93**. 2077 (1908). — Carr u. Reynolds, ebd. **101**. 946 (1912).

Atropin und Hyoscyamin

Physikalische und analytische Eigenschaften. Atropin kristallisiert aus Alkohol oder Chloroform in farblosen Prismen, die bei 116° schmelzen. In kaltem Wasser sehr schwer löslich, leicht in Alkohol, Chloroform, Benzol, schwer in Äther. Die Lösungen reagieren alkalisch, sie schmecken unangenehm bitter. Das reine Alkaloid ist optisch inaktiv. Da es durch Razemisierung des Rohhyoscyamins technisch erhalten wird, kann es mitunter noch eine schwache Linksdrehung aufweisen.¹

Hyoscyamin kristallisiert aus verdünntem Alkohol in langen Nadeln. F. 108,5°. Linksdrehend, $[\alpha]_D = -22^\circ$. In Wasser und Alkohol leichter löslich als Atropin, schwerer löslich in Äther.

Atropin wird in der Medizin meist als Sulfat $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$, F. 194°, verwendet. Das Goldsalz, F. 138° und das Pikrat, F. 175° eignen sich besonders zur Unterscheidung von den begleitenden Basen. Hyoscyaminsulfat kristallisiert mit 2 Mol. H_2O , Nadeln F. 206° (wasserfrei).

Über die Nachweisreaktionen des Atropins und verwandter mydriatisch wirkender Alkaloide siehe besonders R. Eder.² Die Pupillenerweiterung kann zum Nachweis verwendet werden (Frosch, Katze), auch zur quantitativen Bestimmung in Gemischen und galenischen Zubereitungen.³ Eine andere biologische Nachweismethode kann sich des isolierten Froschherzens (Aufhebung der Muscarinwirkung) bedienen bzw. der Vaguslähmung.⁴

Alkaloidbestimmungen in den Solanaceendrogen sind in den Pharmakopoën angegeben. Zur quantitativen Bestimmung des Atropins eignet sich besonders die gewichtsanalytische Methode der Fällung mit Silicowolframsäure nach Bertrand und Javillier.⁵

Zum mikrochemischen Nachweis eignet sich die Mikrosublimation nach Eder, ferner dessen Reaktionen mit Bromwasser und Brombromkalium.⁶

1) Über die Umlagerung von Hyoscyamin in Atropin s. Frankland, ebd. 103. 722 (1913). — J. Gadamer, Journ. prakt. Chem. (2) 87. 312 (1913). — G. Bredig, Biochem. Zeitschr. 7. 285 (1908). — J. Gadamer, Arch. d. Pharm. 239. 294 (1901). — H. Will u. E. Schmidt, Ber. d. d. chem. Ges. 21. 1717 (1888).

2) R. Eder, Schweiz. Apoth.-Zeitg. 54. 501 (1916). — Über die Vitalische Reaktion s. H. Kunz-Krause, Pharm. Zeitg. 43. 828 (1898). — Apoth.-Zeitg. 13. 811 (1898). — P. Hardy, Journ. Pharm. Chem. (7) 26. 172. — Die gebräuchlichen Farb-reagentien geben keine bemerkenswerte Färbungen; dagegen erhielt R. Wasicky [Zeitschr. f. analyt. Chem. 54. 393 (1915)] charakteristische Farbreaktionen der Solanaceenbasen mit Perhydrol-Schwefelsäure bzw. mit p-Dimethylaminobenzaldehyd.

3) H. Kunz-Krause, Kolloid-Zeitschr. 25. 136 (1919). — W. Heubner, Klin. Wochenschr. 1926. 1571.

4) E. Rothlin, Pfügers Archiv 206. 614 (1924).

5) M. Javillier, Bull. Scienc. Pharm. 17. 629 (1910). — H. Baggesgard-Rasmussen, Ber. d. pharm. Ges. 29. 193 (1917).

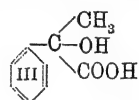
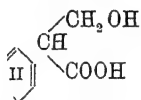
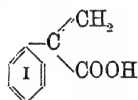
6) R. Eder, l. c. — s. a. Tropinreaktion nach V. Schoorl, Zeitschr. Unters. Nahrungs- u. Genußm. 5. 326 (1902). — Jodatropinsalz nach H. Behrens. Anleit. z. mikrochem. Analyse. 3. Heft 1896. S. 58.

Chemische Konstitution und Synthese. Um die Erforschung der Konstitution des Atropins und damit auch der anderen Solanaceenbasen, sowie der ihnen nahe verwandten Cocaalkaloide haben sich in erster Linie Ladenburg, Merling und besonders Willstätter verdient gemacht, dessen Arbeiten die allgemein anerkannten und durch eine großzügige Synthese bewiesenen Konstitutionsformeln brachten.

Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$, ist ein Ester; die bei der Verseifung erhaltene Säure $C_9H_{10}O_3$ wurde Tropasäure, der Alkohol $C_8H_{15}NO$ Tropin genannt (Kraut 1863, Lossen 1864).

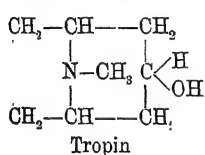
Die Konstitution der Tropasäure ist verhältnismäßig leicht gefunden worden. Durch wasserentziehende Mittel geht sie nämlich in eine der Zimtsäure isomere ungesättigte Verbindung über, der bei ihrer Ähnlichkeit mit dieser Säure nur die Formel einer α -Phenylacrylsäure (I) zukommen kann. Die Konstitution dieser als Atropasäure bezeichneten Verbindung ist von Ladenburg und Rügheimer durch die Synthese derselben bewiesen worden (s. unten).

Der Tropasäure muß nun die Formel II zukommen, da eine einzig andere Möglichkeit der Anlagerung der Elemente des Wassers, wie sie in der Formel III zum Ausdruck kommt, bereits in der Atrolactinsäure durch Synthese derselben festgestellt wurde (Böttiger, Spiegel).



Viel schwieriger gestaltete sich die Aufklärung der Konstitution des Tropins¹; es bedurfte einer mehr als zwanzigjährigen Arbeit, ehe man zu einer durchaus befriedigenden Erkenntnis gelangte.

Die heute allgemein angenommene Formel von Willstätter ist durch folgende Tatsachen begründet:

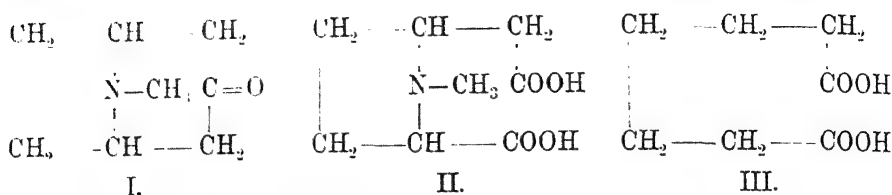


Das Tropin (Tropanol nach Willstätter) enthält, wie Ladenburg zeigte, ein alkoholisches Hydroxyl und eine N-Methylgruppe. Durch vorsichtige Oxydation erhält man ein Keton, Tropinon (I.) (Willstätter, Ciamician und Silber 1896), dessen Keto-

gruppe zwischen zwei Methylengruppen liegen muß, da man mittels salpetriger Säure zu einer Diisositroverbindung, mit Benzaldehyd zu einer Dibenzalverbindung gelangte. Wurde durch diese Tatsache schon die bis zu dieser Zeit anerkannte Formel Merlings stark erschüttert, so brachten die weiteren Arbeiten Willstätters bald eine endgültige Entscheidung. Die bei starker Oxydation des Tropins entstehende Tropinsäure (II.) gab nämlich nach Eliminierung des Stickstoffs durch erschöp-

¹) Tropin scheint gelegentlich auch in freier Form (*Datura*) nachzuweisen zu sein; s. Ciamician, *Die Naturwissenschaften* 1914, S. 185.

fende Methylierung nach Hofmann die normale Pimelinsäure (III.), also eine Säure mit einer unverzweigten Kette von sieben Kohlenstoffatomen.

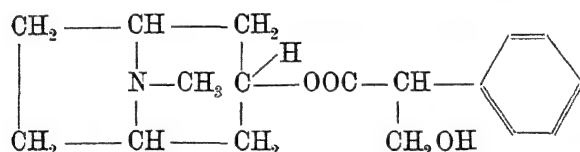


Nach der jetzt verlassenen Formel von Merling, die sich besonders auf die beobachtete Bildung von Benzaldehyd und Benzoësäure bei der Oxydation von Abbauprodukten des Tropins stützte, ist die Bildung der Pimelinsäure nicht zu erklären.

Durch Oxydation der Tropinsäure erhielt Willstätter das N-Methylsuccinimid, wodurch auch die Stellung des Stickstoffs festgelegt wurde und der Pyrrolidinkern in Form einer bekannten Verbindung herausgeschält werden konnte.

Wir haben es also im Tropin mit einer Kondensation eines Pyrrolidin- mit einem Piperidinring zu tun, in der Weise, daß der Stickstoff und die beiden benachbarten C-Atome beiden Systemen gemeinsam sind.

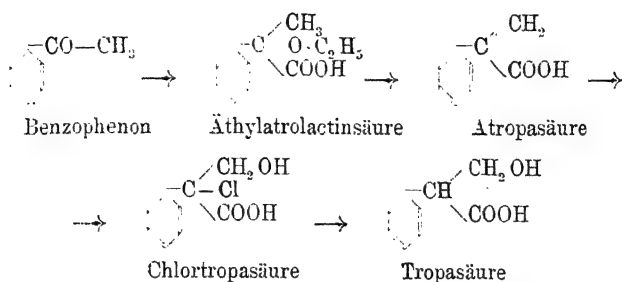
Die Konstitutionsformel des Atropins ist also:



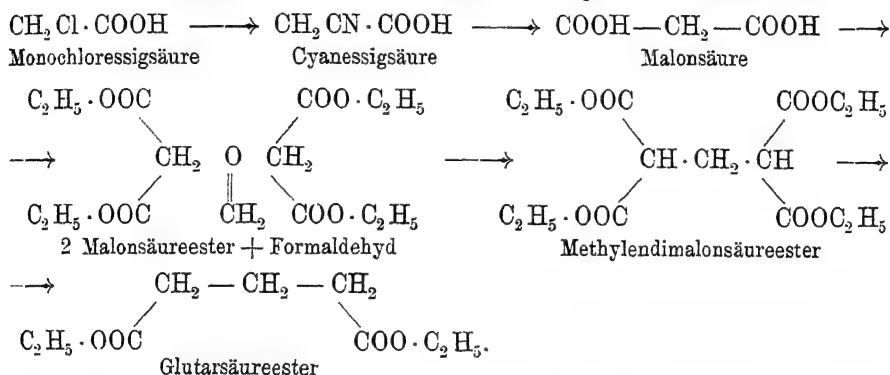
Der Wiederaufbau des Atropinmoleküls aus den beiden Spaltungsstücken, Tropasäure und Tropin, gelang Ladenburg im Jahre 1879. Da nun sowohl Tropasäure als Tropin sich vollständig aus den Elementen synthetisieren lassen, so sind wir heute im Besitz von Methoden zu einer Totalsynthese des Atropins.

Zur Tropasäure gelangten Ladenberg und Rügheimer auf folgendem Wege: Aus Benzol und Acetylchlorid ist das Benzophenon erhältlich; dieses läßt sich mit Phosphorpentachlorid in Dichloräthylbenzol verwandeln, welches mit Cyankali in alkoholischer Lösung erst Äthylatrolactinsäure gibt, die beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure in Atropasäure übergeht. Atropasäure gibt mit unterchloriger Säure Chlorotropasäure, die zu Tropasäure reduziert werden kann.

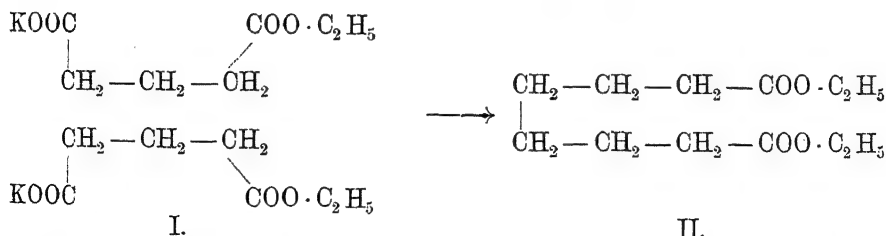
Die Hauptphasen der Synthese werden durch die folgenden Formeln bezeichnen:



Zur Synthese des Tropins diene als Ausgangsmaterial das Suberon. Dieses ist aus der Glutarsäure erhältlich, welche ihrerseits auf folgendem Wege wohl am einfachsten aus den Elementen darstellbar wäre: Die vollständig synthetisch zugängliche Monochloressigsäure (Kolbe) mit Cyankali behandelt, führt nach der Verseifung zur Malonsäure, deren Ester nach Knövenagel mit Formaldehyd sich zu Methylendimalonsäureester kondensieren läßt, welcher leicht in Glutarsäure übergeführt werden kann.

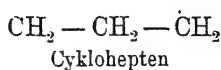
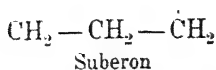
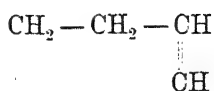
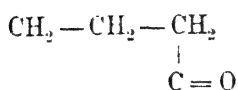


Durch Elektrolyse des Esterkaliumsalzes der Glutarsäure (I.) erhält man nach Crum Brown und Walker den Ester der Korksäure (Suberin-säure) (II).



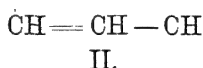
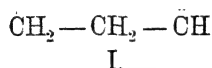
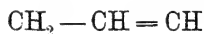
Das Kalksalz der Korksäure gibt bei der trockenen Destillation das cyclische Keton Suberon (Cykloheptanon); damit ist der Siebenring des Tropinskeletts hergestellt.

Durch Reduktion des dem Suberon entsprechenden Oxims erhielt Willstätter das Suberylammin, welches bei der erschöpfenden Methylierung in Cyklohepten überging:



Die Einführung der beiden weiteren Doppelbindungen, um zum Cykloheptatriën zu gelangen, welches als Tropiliden von Ladenburg schon früher bei der erschöpfenden Methylierung des Tropin erhalten worden war, erwies sich als sehr schwierig.

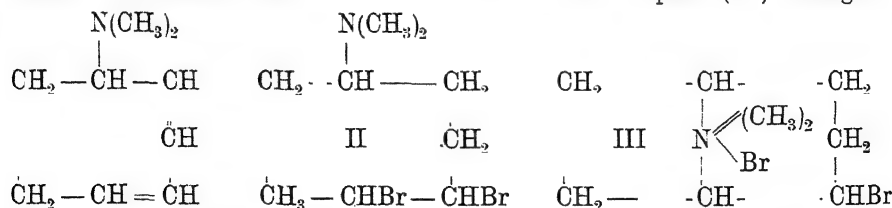
Willstätter ließ auf das Dibromid des Cykloheptens Dimethylamin einwirken und erhielt eine Verbindung, welche noch Jodmethyl addierte und deren Ammoniumbase bei der Destillation in Trimethylamin und Cykloheptadiën (I.) zerfiel. Dem Dibromid dieser Verbindung ließ sich am einfachsten mittels Chinolin Bromwasserstoff entziehen, worauf das Cykloheptatriën (Tropiliden) (II.) resultierte.



Als weiteres Ziel der Synthese folgt nun die Einführung des Stickstoffs in die Brückenstellung und die Darstellung des Tropidins (Tropens), jener Verbindung, die schon früher durch Wasserentzug aus dem Tropin (Ladenburg) und durch Kohlensäureabspaltung aus dem Anhydroecgonin (Einhorn) dargestellt worden war.

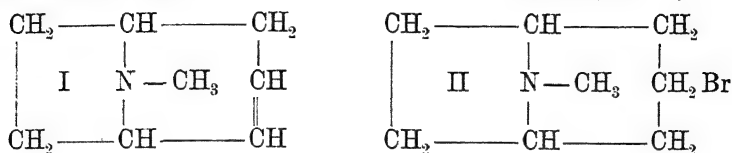
Willstätter verfuhr in der Weise, daß er auf das Hydrobromid des Tropilidens Dimethylamin einwirken ließ. Die entstandene Verbindung erwies sich identisch mit dem α -Methyltropidin Merlings, dem wir heute die Konstitutionsformel I zuerkennen müssen.

Durch Reduktion wurde das um zwei Wasserstoffatome reichere Methyltropan erhalten, welches Brom addiert (II) und sich in das bicyclische Ammoniumbromid des bromsubstituierten Tropans (III) umlagert:

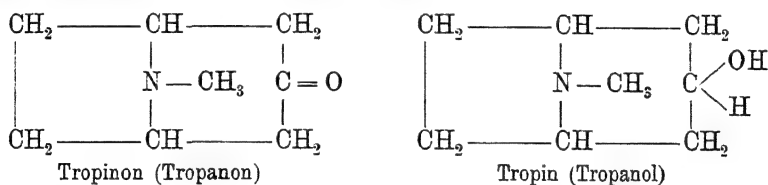


Durch Abspaltung von Bromwasserstoff mittels Lauge entsteht wieder eine doppelte Bindung; durch Umwandlung des so erhaltenen ungesättigten Bromids in das Chlorid und Destillation desselben erhielt Willstätter neben Chlormethyl das Tropidin (Tropen) (I).

Das Tropidin läßt sich nach der Angabe Ladenburgs mit Bromwasserstoff in der Kälte in das Tropin überführen. Willstätter, der diese Behauptung nicht gelten läßt, verfuhr in der Weise, daß er erst Bromwasserstoff addierte und das entstandene Bromtropin (II)



mit Schwefelsäure auf 200° erhitze. So wurde das stereoisomere ψ -Tropin (Pseudotropin) erhalten. Dies ließ sich nicht direkt in das Tropin der Solanaceenbasen überführen, wohl aber indirekt durch Oxydation zu dem beiden Tropinen gemeinsamen Keton, Tropinon und Reduktion desselben mittels Zinkstaub und Jodwasserstoffsäure.



Diese klassischen Arbeiten¹ sind verschiedentlich ergänzt worden. Die Tropasäure ist kurz nach der Ladenburgschen Synthese auch von Spiegel² und zwar aus Acetophenoncyanhydrin über β -Chlorhydratropasäure gewonnen worden.³

Zum Tropinon gelangte auf einem einfacheren Wege als Willstätter später R. Robinson⁴, indem er Succindialdehyd, Methylamin und Aceton auf einander einwirken ließ (s. S. 285). Die Ausbeuten wurden verbessert, als Aceton durch Acetondicarbonsäure ersetzt wurde. Man erhält dann zuerst Tropinondicarbonsäure, die durch Erhitzen entcarboxyliert werden kann. Diese Synthese, die Willstätter als „von bewundernswerter Eleganz“ bezeichnet, ist dann von ihm und seinen Mitarbeitern so modifiziert worden, daß sie zu den pharmakologisch interessanten stereoisomeren Cocainen (s. dort) führte.⁵

1) Willstätter, Ber. d. d. chem. Ges. **28**. 3271 (1895). — **29**. 393, 936, 1575, 1636, 2216, 2228 (1896). — **30**. 702, 2679 (1897). — **31**. 1534 (1898). — **34**. 129, 3163 (1901). — Annal. d. Chem. **317**. 204 (1901). — **326**. 1 (1903). — Ber. d. pharm. Ges. **13**. 60 (1903). — R. Willstätter u. W. Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **31**. 1203 (1898). — R. Willstätter u. Iglaue, ebd. **33**. 1170 (1900).

2) L. Spiegel, ebd. **14**. 235 (1881).

3) Über neuere Synthesen s. Mackenzie u. Wood, Journ. Chem. Soc. **115**. 828 (1919). — J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **53**. 594, 1409 (1920).

4) R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **111**. 762, 876 (1917).

5) Über Oxyppiperidinderivate und das „offenkettige Tropin“ siehe Th. Reichstein, Dissertation Zürich 1924.

Pharmakologisches. Atropin ist eines der stärksten und zwar vorwiegend lähmend wirkenden Gifte. Man muß hier zwischen der zentralen und der peripheren Wirkung wohl unterscheiden. Der zentralen Lähmung gehen Erregungserscheinungen voraus. Therapeutisch wichtiger sind die peripheren Wirkungen, in welchen das Atropin als Antagonist der bereits besprochenen Alkaloide der Muscaringruppe und des Pilocarpins, also auch des Physostigmins erscheint. Atropin ist geradezu der typische Vertreter der parasymphatisch lähmenden Alkaloide.

Die zentrale Wirkung des Atropins betrifft vorzugsweise das Großhirn. Sie tritt erst in höheren Dosen charakteristisch hervor, daher selten bei der therapeutischen Anwendung, wohl aber bei den nicht gerade seltenen Vergiftungen von Kindern, die Tollkirschen aus Unverstand genossen hatten. Falck beschrieb 111 Vergiftungsfälle, von welchen 12% tödlich verliefen; die geringste letale Dosis war 0,1 g (Atropinsulfat). In den von R. Kolb¹ beschriebenen 20 Vergiftungen durch Tollkirschengenuß konnten nach entsprechender Behandlung alle Verunglückten gerettet werden.

Ein günstiger Umstand bei solchen Vergiftungen ist die geringere Empfindlichkeit der Kinder gegenüber Erwachsenen. Die zentrale Empfindlichkeit geht offenbar mit der Entwicklung des Großhirns parallel. Tiere sind daher auch tödlichen Atropinvergiftungen weniger ausgesetzt als Menschen, eine Erscheinung, die man in ähnlicher Form auch beim Morphin findet, das allerdings für Kinder außerordentlich giftig ist. Als Gegenmittel bei der Atropinvergiftung wird Morphin übrigens von Kindern über sechs Jahren verhältnismäßig gut vertragen. Kaninchen können sich, ohne Schaden zu nehmen, von Belladonnablättern nähren. Nach Cloetta beträgt die letale Dosis für Hunde und Katzen 0,03 g pro kg Körpergewicht, für Kaninchen aber 0,05 g. Willberg² prüfte eine große Zahl von Tieren auf ihre Resistenz gegen Atropin und fand Ratten und Hühner am unempfindlichsten, deren letale Dosis erst bei 0,75 g pro kg liegt.³

Ein weiterer günstiger Umstand, der die Prognose relativ gut erscheinen läßt, hängt mit der peripheren lähmenden Wirkung auf hemmende Nerven (Vagus) zusammen. Die lebenswichtigen Funktionen werden weniger in Mitleidenschaft gezogen, die Blutzirkulation eher gekräftigt, die Atmung angeregt. Das Blut ist mit Sauerstoff gut versorgt,

1) R. Kolb, Deutsch. med. Wochenschr. **44**. 1197 (1918).

2) Willberg, Biochem. Zeitschr. **66**. 389 (1914).

3) Über die Ursache der Atropinfestigkeit der Kaninchen s. E. Hesse, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **98**. 238 (1923). — S. a. H. R. Schinz, ebd. **81**. 193 (1917). — H. Kako, Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. **37**. 907 (1926). — Über Versuche, Mäuse für die Atropinwirkung zu sensibilisieren, s. P. Bergell, Zeitschr. f. physiol. Chem. **121**. 231 (1922).

das Gift kann daher in der Regel noch frühzeitig genug ausgeschieden oder vernichtet werden.

Die psychischen Störungen bei der Atropin- oder Belladonnavergiftung ähneln jenen der Manie: Schwindel, Halluzinationen, Trieb zu automatischen Bewegungen, zusammenhanglosen Reden. Bei schweren Fällen kommt es zu Tobsuchtsanfällen (Tollkirsche) mit Schreien und Umsichschlagen. Später folgt Ruhe, Erschlaffung, dann Narkose.

Daneben sieht man alle parasympathischen Erscheinungen: Lichtscheuheit wegen der starken Erweiterung der Pupille, die auch nach Abklingen aller andern Wirkungen noch viele Tage oder selbst Wochen andauern kann. Sehstörungen, äußerst frequenter Puls, gerötete heiße Haut, Heiserkeit infolge Trockenheit der Stimmbänder.

Von diesen peripheren Wirkungen, die im folgenden näher beschrieben werden, ist theoretisch und praktisch am wichtigsten jene auf das Auge. Es handelt sich in erster Linie um die Erweiterung der Pupille, dann um die Störung des Akkomodationsvermögens.

Der dritte Gehirnnerv (Nervus Oculomotorius) sendet über das Ganglion ciliare zwei Nervenäste, von denen der eine an den Ringmuskel der Iris (Sphingter iridis), der andere (Nervus ciliare oculomotori) an den Musc. ciliaris geht. Atropin lähmt nun diese Äste des dem Parasympathikus angehörenden Oculomotorius. Daher erschlafft der Irisringmuskel und die Pupille wird weit (Mydriasis). Der gleiche Effekt wird auch hervorgerufen durch sympathische Erregungsgifte wie Adrenalin, Ephedrin, Cocain, die den Dilatator der Iris erregen, während der entgegengesetzte Effekt, die Pupillenverengung (Miosis), entweder durch Erregung des Ringmuskels (parasympathische Reizmittel wie Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin) oder Lähmung des Dilatators (sympathische Lähmungsgifte, wie Ergotamin) erzielt wird.

Die Iriswirkung des Atropins ist rein lokal; sie kann auch im herausgeschnittenen Froschauge oder am Leichenaugen hervorgerufen werden. Die Lähmung der Oculomotoriusenden ist eine vollkommene; sie kann auch nicht mehr durch Muscarin rückgängig gemacht werden. Ebenso wenig reagiert die Pupille auf Licht- oder elektrische Reize der Nerven. Durch verdünnte Lösungen wird aber der Ringmuskel der Iris selbst nicht beeinflusst, so daß er bei direkter Reizung das Sehloch verkleinert. Erst bei konzentrierten Atropinlösungen wird die glatte Muskulatur, also auch der Sphingter iridis selbst zum Erschlaffen gebracht. Daß es sich um eine periphere parasympathische Nervenwirkung handelt, kann auch dadurch gezeigt werden, daß man der Atropinisierung des Auges (Frosch) noch eine Behandlung mit Cocain folgen läßt. Die Mydriasis mittels Atropin ist nämlich nicht ganz maximal: das sympathisch (auf den Dilatator der Pupille) angreifende Cocain kann die Iris dann noch bis zu einem kaum mehr sichtbaren Saum zusammenziehen.

Die Mydriasis läßt sich schon mit kleinsten Atropinmengen (0,005 mg) hervorrufen; sie bleibt auch lange bestehen (1—2 Wochen bei Einträufelung weniger Tropfen einer 1%igen Atropinlösung).

Wie schon angedeutet, hat das Atropin auch Einfluß auf den Sehakt, da es auch den zum Ciliarmuskel gehenden Ast des Oculomotorius lähmt. Die Augenlinse hat das Bestreben, eine konvexe Form anzunehmen. Wird der Ciliarmuskel kontrahiert, so erschlaffen die Bänder, die ihn mit der Linse verbinden; die Linse vermag dann die ihr eigentümliche Form anzunehmen, wird stärker brechend und kann auch die divergierenden Lichtstrahlen naher Gegenstände auf der Netzhaut zu einem scharfen Bild vereinigen. Sobald aber der Ciliarmuskel gelähmt wird, sind Bänder und Linse gespannt und die flache Linse kann nur noch die parallel, aus größerer Entfernung, eintretenden Strahlen als scharfes Bild auf die Netzhaut projizieren. Atropin erzeugt also Akkomodationslähmung. Diese Erscheinung tritt erst nach der Erweiterung der Pupille auf und geht früher als diese zurück, kann aber auch mehrere Tage andauern.

Eine dritte Wirkung am Auge betrifft die Erhöhung des intraokulären Druckes. Diese Erscheinung ist vielen Mydriaticis gemeinsam und läßt sich damit erklären, daß die Kontraktion der Regenbogenhaut den Schlemmschen Kanal verengert, wodurch die Kommunikation zwischen hinterer und vorderer Augenkammer erschwert wird. Im hinteren Auge kann es dadurch zu starker Druckerhöhung kommen, die besonders dann für das Auge gefährlich wird, wenn, wie beim Glaukom, bereits Neigung zu einer solchen Drucksteigerung besteht. Es ist deshalb als schwerer Kunstfehler zu betrachten, wenn bei Glaukom Atropin verwendet wird.

Für die mannigfaltige ophthalmologische Anwendung des Atropins ist neben der Ruhigstellung des Auges auch wichtig die, wenn auch schwache, lokalanästhetische Wirkung auf die Iris. Das Atropin erweist hier seine chemische Verwandtschaft zu den Ecgoninestern, den Cocainen.

Als Antagonist der Basen, die pharmakologisch in die Gruppe der Muscarin-artig wirkenden gezählt werden, ist das Atropin schon wiederholt genannt worden. Der herzhemmende Vagus wird durch Muscarin gereizt, wodurch vermehrte Hemmung bis Herzstillstand erzeugt wird. Durch Atropin wird der dem Parasympathikus angehörende Vagus gelähmt, daher das Herz schneller schlägt.¹ Außer der Frequenz der Pulsschläge wird auch der Blutdruck besonders bei Erwachsenen erhöht, gleichzeitig werden die äußeren Blutgefäße erweitert, dadurch die Haut gerötet. Der Lähmung der Vagusäste des Herzens geht übrigens eine

1) In einem Versuche von D. Nicholson, Journ. of Pharmacol. and exp. Therap. 28. 77, 1926, an 62 Studenten, stieg nach Injektion von 2 mg Atropin die Pulszahl bei 61 um 5 bis 89 Schläge, durchschnittlich um 39,3 Schläge pro Minute. Bei einem einzigen fiel die Pulszahl, und zwar um 12 Schläge pro Minute.

anfängliche Erregung voraus. Es läßt sich z. B. am Froschherzen¹ zeigen, daß auch letztere peripherer Natur ist.

Da die Vagusäste der Lungen nicht hemmende Funktionen besitzen, wirkt Atropin hier erschlaffend auf die vom Vagus innervierte Bronchialmuskulatur, wodurch sich seine wohltätige Beeinflussung von Bronchialkrämpfen (Asthma) erklären läßt. Die anregende Wirkung auf die Atmung bei höheren Dosen ist zentral bedingt.

Einen häufigen Gebrauch macht man von Atropin oder Belladonna-extrakten bei Darmspasmen und damit verbundenen Obstipationen. Die komplizierte motorische Innervation des Darmes hat die nähere Analyse der Darmwirkung des Atropins sehr erschwert. Auf S. 60 haben wir die neuere Theorie erwähnt, die die Wirkung wesentlich vom Gehalt des Darms an seinem spezifischen Peristaltik-Hormon, dem Cholin, abhängig macht. Die ursprüngliche Atropinwirkung ist eine Erregung des autonomen Auerbachschen Plexus und eine Lähmung der Vagusendigungen des Darmes. Daraus erklärt es sich, daß man insbesondere auch in der Veterinärmedizin sich des Atropins nicht nur als Antispasmodikum, sondern auch als Darmtonikum bedienen kann und bedient.²

Sehr charakteristisch ist für Atropin die Hemmung der Drüsensekretionen. Von der Gegenwirkung auf die Absonderung des dünnflüssigen Chordaspeichels war beim Pilocarpin (S. 196) schon die Rede. Atropin oder das verwandte und aus anderen Gründen noch zur Unterstützung von Narkosen benutzte Scopolamin vermindern die Salivation bei der Äthernarkose und schützen daher vielfach vor Bronchitiden und Pneumonien, die als Folge von Infektionen durch den aspirierten Speichel auftreten können. Pathologisch gesteigerter Speichelfluß (Ptyalismus) wie er in der Schwangerschaft und bei gewissen Neurosen auftritt, kann ebenfalls durch Atropin gehemmt werden, da es sich auch hier meist um Erregungen im parasympathischen System handelt. Auf die durch Adrenalin angeregte (sympathische) Speichelabsonderung hat Atropin in kleinen Dosen keine Wirkung, auf toxische Dosen (Katze, Hund) wird sie nach äußeren Reizen leicht erregt.

Schon kleine Dosen von 0,3—1 mg genügen, um die Schweißsekretion zu unterbinden. Die Haut wird trocken, ähnlich die Nasenhöhle. Auch die Schleimsekretion wird gehemmt (Bronchialdrüsen), ebenso die Sekretion der Bauchspeicheldrüse und die Gallenbildung oder vielleicht nur die Gallenentleerung. Bei empfindlichen Personen können schon fünf Tropfen 1‰-iger Lösungen die Sekretion des Magensaftes herabsetzen; es wird hauptsächlich die Salzsäure — weniger die Pepsinsekretion beeinflusst. Mit 20 Tropfen einer solchen Lösung wird auch die Motilität

1) B. Kisch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **116**. 227 (1926).

2) Siehe J. Kolda, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **95**. 212 (1926).

des Magens herabgesetzt.¹ Der Einfluß des Atropins auf die Magensaftabsonderung ist besonders dann auffallend, wenn vorher eine Hypersekretion bestand. Eine solche ist oft bei Magengeschwüren zusammen mit Pylorusspasmus vorhanden. Atropin behebt diesen letzteren wie Darmspasmen (s. oben), doch scheint es auf den normalen Spasmus des Pfortners nicht hemmend zu wirken, wenigstens vermag es den Rückfluß von Galle in den Magen zu behindern.

Bei stillenden Frauen hat man nach größeren Atropindosen die Milchsekretion unterbunden gesehen. Dabei wird offenbar hauptsächlich oder allein die Wasserausscheidung getroffen. Atropin geht (ähnlich wie Morphin) auch in die Milch über.

Eine Hemmung der Diurese wurde ebenfalls wiederholt beobachtet. Nach Cow² ist die Diurese nur verlangsamt und zwar infolge der Herabsetzung von Tonus und Peristaltik der Harnleiter. Auch hier, wie fast überall, zeigt sich der Antagonismus gegenüber den Alkaloiden der Pilocarpinreihe. Neuerdings hat M. Mancini³ diesen Antagonismus auch hinsichtlich der Zuckerausscheidung der isolierten Froschniere festgestellt. Diese Versuche sollten über die noch kaum bekannte Bedeutung des Vagus für die Nierentätigkeit Aufklärung bringen. Pilocarpin steigert die Zuckerausscheidung der Froschniere, Atropin hemmt sie. „Wir müssen diese Wirkung auffassen als eine Beeinflussung der Rückresorption des Zuckers aus dem Glomerulusurin in dem von der Pfortader versorgten Tubulusanteil“.

Aus dem Gesagten ergeben sich die hauptsächlichsten Indikationen für die therapeutische Anwendung des Atropins: Erkrankungen der Iris, Schädigungen der Cornea, Krämpfe der glatten Muskulatur (Darm-, Pylorusspasmen, Gallensteinkolik), Asthma, Nachtschweiße der Tuberkulösen, Magengeschwüre.

Eine Reihe anderer Anwendungsgebiete sind rein empirisch gefunden worden und lassen sich nicht so sicher, wie die oben genannten, theoretisch begründen (Epilepsie, Keuchhusten, Neuralgien usw.).

Gute Resultate erzielte man mit der gleichzeitigen Anwendung von Morphin und Atropin. Wo Morphin in größeren Dosen angewendet werden soll, seiner allgemeinen Giftigkeit wegen aber eine Verabreichung derselben gefährlich wäre, wird durch Zusatz des entgegengesetzt wirkenden Atropins der Organismus genügend geschützt, ohne daß die günstige Wirkung des Morphins wesentlich herabgesetzt würde. Ebenso vermögen bei akuter Morphinvergiftung subkutane Atropininjektionen durch Verstärkung der herabgesetzten Atmung Hilfe zu bringen.

1) T. Rall, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 52. 752 (1926).

2) Cow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69. 393 (1912).

3) M. Mancini, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 114. 275 (1926).

Die sehr starke Erregung des Atemzentrums, die schon 1867 von Bezold gefunden wurde, hat wiederholt bei Morphinvergiftungen lebensrettend gewirkt. Man gibt die einfache Maximaldosis von 0,001 g, später eventuell mehr. Mit der Dosierung muß man jedoch sehr vorsichtig sein, weil höhere Atropindosen sich zur lähmenden Morphinwirkung hinzuaddieren können. Gegen das Erbrechen nach Morphingaben wirken in der Regel schon 0,2–0,3 mg vorbeugend. In Amerika wird Atropin vielfach noch vor größeren Operationen zur Erhöhung der Atmung gegeben.

Diagnostisch wird Atropin außer in der Ophthalmologie auch bei Herzkrankheiten verwendet.

Über das Schicksal, welches das Atropin beim Durchgang durch den Tierkörper erleidet, ist man nicht ganz im Klaren. Während früher angenommen wurde, daß es quantitativ wieder ausgeschieden wird, kamen mehrere neue Forscher zur Überzeugung, daß doch wenigstens ein Teil im Organismus zerstört werde. Jedenfalls ist das Vermögen verschiedener Tiere, Atropin im Organismus abzubauen, ein sehr ungleiches. Cloetta¹ fand im Gehirn und Leber der Versuchstiere kein Atropin und nimmt an, daß es in diesen Organen zerstört werden könne. Nach Fleischmann² ist das ungleiche Zerstörungsvermögen des Blutserums verschiedener Tiere die Ursache der ungleichen Toleranz gegenüber Atropin.³

Atropin wird meist als Sulfat in der Therapie verwendet; neuerdings werden auch konstant zusammengesetzte Präparate der Gesamtalkaloide der Belladonnablätter hergestellt. Vielfach sind aber noch diese selbst oder Extrakte daraus im Gebrauch, besonders als Zusatz zu Laxantien.

Scopolamin

Scopolamin, $C_{17}H_{21}NO_4$, wurde 1888 von E. Schmidt in den Wurzeln von *Scopolia atropoides* und *Sc. japonica* aufgefunden. Es erwies sich identisch mit den unter verschiedenen Namen zum Teil früher schon beschriebenen Alkaloiden der Solanaceen. (Ladenburgs Hyoscin 1880, Hesses Atroscin 1892).

Scopolamin kristallisiert mit einem Molekül Wasser; F. 59°. Leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, schwer in Wasser. Linksdrehend, $[\alpha]_D = -28^\circ$. Das gewöhnlich benützte bromwasserstoffsäure Salz kristallisiert in rhombischen Tafeln mit 3 Mol. Wasser; F. 193–194° (wasserfrei).

1) M. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Schmiedeberg, Festschrift 1908, S. 117. — 64. 427 (1911).

2) Fleischmann, ebd. 62. 518 (1910). — Zeitschr. f. klin. Med. 73. 175 (1911).

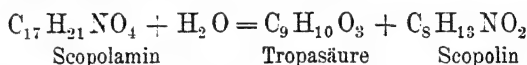
3) Siehe auch E. Hesse, l. c. — Metzner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 68. 108 (1912). — Metzner u. Hedinger, ebd. 69. 272 (1912).

Nach Gadamer¹ und Schmidt ist Atroscin nichts anderes, als ein mit 2 Mol. Wasser kristallisierendes, inaktives Scopolamin, F. 37°.

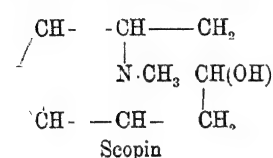
Nach H. King² sind die stereochemischen Verhältnisse des Scopolamins und seiner optischen Isomeren sehr kompliziert. Außer vier optischen aktiven, vier partiell razemisierten, sind zwei ganz und ein doppelt razemisiertes Isomeres zu erwarten.

Chemische Konstitution. Diese kann nunmehr als vollständig aufgeklärt gelten.

Die Hydrolyse des Scopolamins mit Alkalien oder Säuren führt zu Tropasäure und dem Alkamin Scopolin:



Scopolin ist identisch mit Oscin, wie man die Spaltbase des Hyoscins nannte, es ist aber ein sekundäres Abbauprodukt des natürlichen Alkaloids, denn durch schonende Verseifung von Scopolamin mit Ammoniak und Ammonchlorid bei 30° gelingt es, wie Willstätter und Berner³ zeigen konnten, eine teilweise Spaltung des Alkaloids allmählich zu erzielen, wobei eine Base der nebenstehenden Formel entsteht,



die Scopin genannt wurde.⁴ Das Scopin entsteht bei dieser Hydrolyse nur in einer Form, doch sind vier Konfigurationen möglich. Es bildet aus Petroläther Nadeln, F. 76°, sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, auch in Äther und

Benzol. Optisch inaktiv. Durch Destillation unter gewöhnlichem Druck (248°) wird es zu Scopolin isomerisiert. Ebenso durch verdünnte Kalilauge.

Die Konstitution des Scopolins blieb noch einige Zeit nach Aufklärung derjenigen des Tropins strittig. Es enthält um ein Sauerstoffatom mehr und um zwei Wasserstoffatome weniger als Tropin, hätte daher an Stelle einer CH₂-Gruppe des Tropins eine CO-Gruppe enthalten können. Indessen konnte E. Schmidt⁵ keine Ketogruppe nachweisen. Es ist wie Tropin eine tertiäre, inaktive Base mit einer CH₃-Gruppe am Stickstoff. Das eine Sauerstoffatom gehört einer Hydroxylgruppe an,

1) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **236**. 382 (1898).

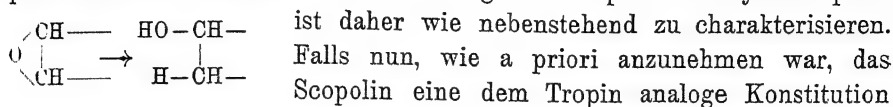
2) H. King, Journ. Chem. Soc. **115**. 476, 974 (1919).

3) R. Willstätter u. E. Berner, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 1079 (1923).

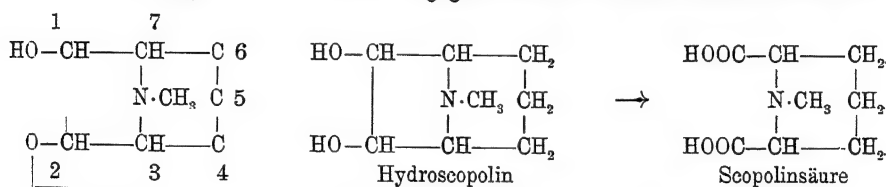
4) Dieser Name ist neuerdings von Willstätter für das primäre Spaltungsprodukt akzeptiert worden; er war schon von Eykman vorgeschlagen worden, weil ein von diesem Autor aufgefundenes Glukosid von Scopoliaarten bereits Scopolin genannt worden war.

5) E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **243**. 559 (1905). — S. a. E. Schmidt, ebd. **230**. 224 (1892). — **247**. 79 (1909). — **253**. 497, 604 (1915). — **255**. 72 (1917). — Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 164 (1916). — **51**. 1281 (1918). — Apoth.-Zeitg. **17**. 592 (1902). — **28**. 667 (1913).

denn es ist veresterbar. Das zweite Sauerstoffatom ist ätherartig gebunden; mit Bromwasserstoffsäure wird Scopolin in Hydrobromscopolin, unter Aufspaltung einer Sauerstoffbrücke umgewandelt. Dieses Hydrobromscopolin, das nun zwei Hydroxylgruppen enthält, kann zu Hydroscolipin reduziert werden. Die Beziehung von Scopolin zu Hydroscolipin



besitzt, hätte der oxydative Abbau zu Oxy-piperidincarbonensäuren führen sollen. Indessen erwiesen sich die Verhältnisse etwas komplizierter, die Analogie mit dem Tropin kam aber schließlich doch zum Ausdruck. Die vorsichtige Oxydation des Hydroscolipins führte zu einer N-Methyl-piperidindicarbonensäure, die also im Piperidinring kein Hydroxyl enthalten konnte. Daß es sich um die α, α' -Verbindung handle, konnte sowohl von E. Schmidt wie von K. Hess und Wissing¹ bewiesen werden. E. Schmidt ging einmal vom α, α' -Dimethylpyridin aus, das zur Dicarbonsäure oxydiert, dann reduziert wurde; durch Aufbau wurde die Säure aus α, α' -Dibrompimelinsäure und Methylamin gewonnen. Hess und Wissing stellten die von ihnen als Scopolinsäure bezeichnete Verbindung durch Methylieren der Hexahydrolutidinsäure mit Formaldehyd dar. Daraus ergab sich einmal die Konstitutionsformel für das Hydroscolipin und die Stellung auch des ätherartig gebundenen zweiten Sauerstoffatoms:



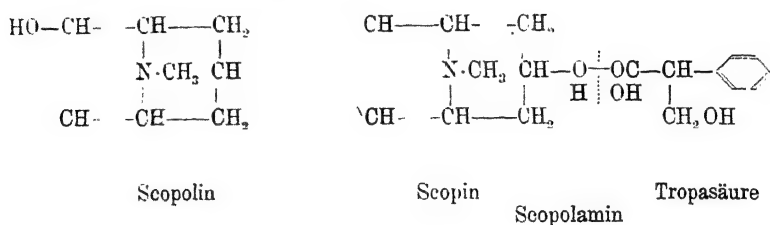
Die nahe Beziehung des Hydroscolipins zum Tropan ließ sich experimentell erweisen, denn die Reduktion desselben mit Jodwasserstoffsäure führte tatsächlich zum Tropan (K. Hess). Zu entscheiden war nun noch die Frage, mit welchem der Kohlenstoffatome des Piperidinrings der in der Stellung 2 nachgewiesene Äther-Sauerstoff verbunden ist. Die Analogie mit dem Tropan hätte die Stellung 5 voraussetzen lassen. K. Hess nahm indessen zuerst die Bindung 2, 7 an, die er durch den Hoffmannschen Abbau der Base bewiesen zu haben glaubte (1919). Daß die Sauerstoffbrücke von 2 nach 5 gehe, hatten schon Pyman und Reynolds², dann King³ angenommen und schließlich J. Gadamer und

1) K. Hess u. Wissing, Ber. d. d. chem. Ges. **48**. 1907 (1915). — S. a. K. Hess u. A. Suchier, ebd. **48**. 2057 (1915). — K. Hess, ebd. **49**. 2337 (1916). — **51**. 1007 (1918). — **52**. 1947 (1919). — K. Hess u. O. Wahl, ebd. **55**. 1979 (1922).

2) Pyman u. Reynolds, Journ. Chem. Soc. **98**. 2077 (1908).

3) H. King, ebd. **115**. 476, 974 (1919).

F. Hammer¹ bewiesen. Diese endgültige Scopolinformel wurde nun auch von K. Hess und O. Wahl (l. c.) bestätigt. Es wurde aber auch erkannt, daß diese γ -Oxyd-Form nicht dem ursprünglichen Spaltungsprodukt zukäme, vielmehr dieses erst durch eine Umwandlung aus einem primären α -Oxyd entstehe, welches Willstätter und Berner (s. o.) dann auch zu isolieren vermochten. In diesem α -Oxyd (1, 2) ist also das Hydroxyl in der Tropinstellung (5) frei, bzw. im natürlichen Alkaloid Scopolamin mit Tropasäure verestert:



Pharmakologisches. „Seit der Einführung des Scopolamins in die Therapie fehlte es nie an Klagen über die Ungleichheit in der Wirkung und über die schädlichen Nebenwirkungen, welche diesem sonst so wertvollen und in seiner Anwendung so vielseitigen Alkaloid zukommen sollen.

Solange es nicht gelang, das Scopolamin in absolut reinem Zustand darzustellen, hat man versucht, die Unregelmäßigkeiten, welche bei der Anwendung dieses Mittels beobachtet wurden, den Verunreinigungen der Handelspräparate zuzuschreiben.

In der Tat konnte Kobert in einem Scopolaminpräparat Apotropon nachweisen und fand darin eine Erklärung für die krampferregende Wirkung, die nach dem Gebrauche beobachtet wurde.

Um eine Beimischung von Apotropon oder andern inaktiven Verunreinigungen stets erkennen zu können, schlägt Kobert vor, nur optisch aktives Scopolamin anzuwenden. Diese Prüfungsmethode würde aber ebenso wenig wie die viel einfachere Bestimmung des Schmelzpunktes geringe Mengen der schädlichen Verunreinigung erkennen lassen.

Später hat Kessel² die Permanganatprobe zur qualitativen Prüfung auf eine Beimischung von Apotropon oder andern ungesättigten Verunreinigungen empfohlen. Zur quantitativen Bestimmung von Apokaloiden neben Scopolamin oder andern gesättigten Pflanzenbasen eignet sich die Titration mit Brom in schwefelsaurer Lösung.³

1) J. Gadamer u. F. Hammer, Arch. d. Pharm. **259**. 110 (1921). — W. Steffens, ebd. **262**. 205 (1924). — S. a. J. Gadamer, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 130 (1923).

2) O. Kessel, Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie **16**. 31 (1906).

3) R. Willstätter u. E. Hug, Zeitschr. f. physiol. Chem. **79**. 148 (1912).

Es ist indessen leicht, sich im Handel Präparate von Scopolamin hydrobromicum zu verschaffen, die keine derartigen Verunreinigungen enthalten.¹

Trotzdem sind die klinischen Urteile über Scopolamin keineswegs immer günstig. Unangenehme Erscheinungen werden auch beobachtet, wenn ganz reine Präparate zur Verwendung kommen. Einzelne Autoren suchen diese Verschiedenheit in der Wirkung auf eine Veränderung der Lösung des Scopolaminhydrobromicum beim Aufbewahren zurückzuführen.

Alte Lösungen, die unvorsichtig aufbewahrt und längere Zeit im Gebrauch waren, hatten bisweilen bei ihrer Anwendung Vergiftungserscheinungen im Gefolge. Gauß² glaubt dies einer Beimischung von Apotropin, das aus dem Scopolamin entstanden sein soll, zuschreiben zu können. Eine Umwandlung von Scopolamin in Apotropin ist aber ausgeschlossen. Es wäre hingegen an die Möglichkeit einer Umwandlung in das von Willstätter und Hug dargestellte Aposcopolamin zu denken, über dessen Wirkung allerdings noch nichts bekannt ist.³

Die Durchsicht der Literatur zeigte E. Hug, daß die widersprechenden Angaben der früheren Untersucher z. T. auf die ganz unverhältnismäßig großen Dosen, die angewendet wurden, zurückzuführen sind. Bei Dosen von mehreren Centigrammen sind die Wirkungen so massiv, daß die feineren Unterschiede zwischen den Präparaten unmöglich mehr hervortreten konnten. Die Untersuchungen, die E. Hug bei Cloetta ausgeführt hat, beziehen sich auf die minimal wirksamen Dosen. Es zeigte sich dabei, daß das natürliche l-Scopolamin auf den Vagus 3–4 mal, auf den Oculomotorius fast 2 mal so stark wie d,l-Scopolamin wirkt. Die in Ampullen aufbewahrten wässerigen Lösungen sind stabil, sie verlieren nicht an Wirksamkeit.

Nach älteren Angaben sollte das razemische Scopolamin ebenso wie das natürliche auf das Zentralnervensystem wirken. A. R. Cushny⁴ hat noch vor kurzem sowohl die Wirkung auf das Zentralnervensystem wie auf die glatten und gestreiften Muskeln beider Formen gleichgestellt. Dagegen sei die natürliche l-Form 16–18 mal wirksamer hinsichtlich des Antagonismus gegenüber der Speichelsekretion, die durch Pilocarpin hervorgerufen wird. Klinische Beobachtungen sprechen aber dafür, daß die d-Form auf die Depression psychischer Funktionen ohne Einfluß ist.⁵

1) Ein „Scopolamin haltbar“ wird nach W. Strauß, DRP. 266415 durch Zusatz von 10 % Mannit hergestellt. S. a. W. Strauß, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2279.

2) J. Gauß, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 157.

3) Zitiert nach E. Hug, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69. 45 (1912).

4) A. R. Cushny, Journ. Pharm. and exp. Therap. 17. 41 (1921). — S. a. A. R. Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 70. 433 (1913). — M. Cloetta, ebd. 71. 290 (1913).

5) J. Chasser Moir, Brit. Med. Journ. 1925, S. 514.

Die Klagen über die ungleiche Wirkung des Scopolamins sind seither nicht verstummt, doch ist man jetzt überzeugt, daß die sehr ungleiche Empfindlichkeit der Menschen daran die Schuld trägt. Das Scopolamin gehört zu jenen Alkaloiden, die man nur mit größter Vorsicht dosiert. Es sind schon wiederholt Todesfälle bei Verabreichung von Bruchteilen eines Milligramms beobachtet worden. Besonders bei nichtintaktem Herzen und beim sogenannten Status thymico-lymphaticus ist höchste Vorsicht geboten. Als eine ganz außergewöhnlich hohe Dosis wurde die Injektion von 7 mg Scopolamin betrachtet, die in dem von Zimmermann¹ beschriebenen Fall irrtümlicherweise statt 0,7 mg auf einmal injiziert wurde. Der Tod tritt infolge Atemlähmung ein. In diesem Falle konnte aber die Atmung wieder in Gang gebracht werden, da glücklicherweise ein optisch inaktives Präparat zur Verwendung kam.

Scopolamin wird dieser Unsicherheit der Dosierung wegen selten in Ausnutzung seiner peripheren Wirkungen verwendet. Diese sind ganz ähnlich wie jene des Atropins (s. unten). Das Anwendungsgebiet des Scopolamins gründet sich vielmehr auf seine zentralen narkotischen Eigenschaften. Scheinbar ist die therapeutische Breite groß; so kann man Hunde schon mit 0,001 g narkotisieren, während selbst Dosen von 1 g noch überstanden werden können. Doch muß man auch im Tierexperiment mit ungleicher Empfindlichkeit rechnen. Die maximale Einzeldosis beträgt für den Erwachsenen nur 0,0005 g des bromwasserstoffsäuren Salzes (subcutan oder per os). Bei starken psychischen Aufregungszuständen werden meist der Erregung proportional höhere Dosen vertragen und sie sind dann auch notwendig. In der Behandlung erregter Psychopaten werden oft beträchtlich höhere Dosen gegeben. Zur Erleichterung des Transportes aufgeregter Patienten in die Anstalt gibt man nach Bleuler² 0,8 bis 1 mg subcutan. „Wenn man die Reaktion des Kranken kennt und das Mittel frisch ist, kann man auch mehr, bis 1,5 mg geben“.

Während längerer Zeit blieb Scopolamin das souveräne Mittel zur Beruhigung Geisteskranker. Jetzt wird es mit Vorteil durch ebenfalls injizierbare, stark hypnotisch wirkende, dabei harmlosere Mittel, wie Somnifen ersetzt.

Die zentral-lähmende Wirkung des Scopolamins betrifft vornehmlich die motorischen Sphären; dem Erschlaffen der Muskulatur folgt erst später das Erlöschen optischer Wahrnehmungen, des Bewußtseins, wobei Delirien und Halluzinationen vorangehen können. Scopolamin wird daher insbesondere bei der Parkinsonschen Krankheit (Paralysis agitans) gern gegeben.

1) R. Zimmermann, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 423.

2) E. Bleuler, Lehrbuch der Psychiatrie 1916, S. 156.

Außer in der Psychiatrie wird Scopolamin vielfach in der Geburtshilfe und für die chirurgische Narkose und zwar in Kombination mit Morphin oder Pantopon (injizierbare Gesamtalkaloide des Opiums) verwendet. Wie Tierversuche bestätigten, potenzieren sich die narkotischen Effekte von Scopolamin und Morphin. Der sogenannte Morphin-Scopolamin-Dämmerschlaf ist von Steinbüchel in die Geburtshilfe eingeführt worden. Das Verfahren ist seit der Vervollkommnung desselben durch Gauß und Krönig (1905) zu dem am häufigsten angewandten zur Erzielung einer schmerzlosen Geburt geworden. Eine deutliche Wirkung pflegt erst nach der zweiten Injektion von 0,0003—0,00045 g Scopolamin einzutreten. Ob weitere Injektionen gegeben werden sollen, kann nur längere Erfahrung lehren; die Methode wird daher für Kliniken reserviert. Bei Überschreitung der Dosierung leidet die Wehentätigkeit; dies ist besonders in der Nachkriegszeit vielfach festgestellt worden. Als mittlere Dosis für einen Dämmerschlaf nimmt man mit Lembcke-Gauß und Siegel 0,0018 g Scopolamin an; das Morphinäquivalent ist nach ersteren 0,01 g, nach Siegel 0,015 g.

Für größere chirurgische Eingriffe dient die Scopolamin-Morphin-Injektion jetzt meist nur als Vorbereitung zur Allgemeinnarkose mit flüchtigen Mitteln. Man kommt dann mit ganz geringen Mengen Chloroform oder Äther (Tropfnarkose) aus. Die Scopolaminmenge kann dann innerhalb Bruchteilen eines Milligramms bleiben. Es wird auch die Einleitung der Narkose erleichtert; ferner wird durch die beim Atropin schon erwähnte Herabsetzung der Salivation, postoperativen Infektionen der Atemwege vorgebeugt. Nach Lambert¹ läßt sich für chirurgische Zwecke das Scopolamin durch das ungiftigere Genoscolamin (Scopolamin-N-Oxyd) ersetzen. Für die Zahnpraxis ist Scopolamin nicht anwendbar. Nach Heinroth² fehlt ihm jede narkotische Wirkung auf die Schmerzempfindung der Zahnpulpa.

Hinsichtlich der peripheren Wirkungen sind als Unterschiede gegenüber der Atropinwirkung bemerkenswert: Beim Menschen (nicht im Tierversuch) wird keine Beschleunigung des Pulses beobachtet. Die Mydriasis ist weniger lang anhaltend.

Nebenalkaloide

Belladonnin, $C_{17}H_{21}NO_2$, ist in der Tollkirsche in sehr geringer Menge vorhanden. Ob es sich tatsächlich um ein einheitliches Alkaloid handelt, ist unsicher. Es ist isomer mit Apoatropin, aus welchem es durch Erhitzen, durch Behandeln mit Säuren oder Alkalien entsteht. Es

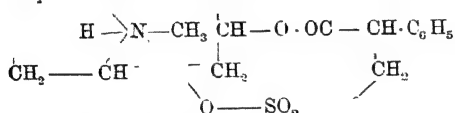
1) Lambert, Med. internat. illustrée 1926, Nr. 5. — Über die Aminoxyde der Alkaloide der Tropangruppe s. a. M. u. M. Polonovski, Compt. rend. de l'Acad. 180. 1755 (1925).

2) Heinroth, Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilkunde 1925, S. 832.

kann auch direkt aus Atropin unter Wasserabspaltung beim Erhitzen auf 130° erhalten werden. Belladonnin konnte nicht näher charakterisiert werden, da es nicht kristallisiert, sondern eine harzige Masse bildet. Auch die Salze kristallisieren nicht. Bei der Hydrolyse liefert es Atropasäure (s. S. 291) und Tropin, d. h. die gleichen Spaltungsprodukte wie das

Atropamin (Apoatropin), $C_{17}H_{21}NO_2$. Dieses Alkaloid wurde von Pesci (1881) schon vor seiner Entdeckung in der Tollkirsche (Hesse 1891) aus Atropin gewonnen. Es kann durch wasserentziehende Mittel auch aus Hyoscyamin erhalten werden. Es bildet Prismen, F. 61°, in organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser schwer löslich. Optisch inaktiv. Ungemein bitter. Aus Atropasäure und Tropin ist es von Ladenburg (1883) aufgebaut worden. Es wirkt nicht auf die Pupille. Es ist ein Krampfgift.

Durch Wasserabspaltung kann man auch vom Scopolamin zu einem Aposcopolamin gelangen, das dann als Ester der Atropasäure und des Scopins zu betrachten ist. Bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Atropin und Scopolamin bleiben die Alkaloide gesättigt. Erst beim Alkalischemachen entsteht quantitativ Apoatropin bzw. Aposcopolamin. Die in saurer Lösung beständigen Verbindungen lassen sich durch Neutralisieren mit Ammoniak kristallisiert gewinnen. Sie erweisen sich als Schwefelsäureester, die zu inneren Salzen abgesättigt sind. Dem Atropin-



derivat (Atrinal) kommt die nebenstehende Konstitutionsformel zu.¹ Diese Atropinschwefelsäure wirkt noch stärker zentral erregend als Atropin, wogegen die periphere

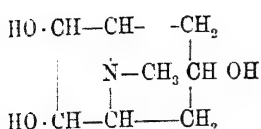
lähmende Wirkung herabgesetzt ist. Es erzeugt auch keine Mydriasis; die Drüsensekretion und Darmbewegung wird nicht herabgesetzt.

Norhyoscyamin, $C_{16}H_{21}NO_3$, farblose Prismen, F. 140°. Linksdrehend, $[\alpha]_D = -23^\circ$. Schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Chloroform. Bei der Spaltung mit Baryt entsteht Tropasäure und Tropin (Nor-Tropin).

Meteloidin, $C_{13}H_{21}NO_4$, in *Datura meteloides* von Pyman und Reynolds² aufgefunden, bildet Nadeln (aus Benzol), F. 141–142°, optisch und physiologisch inaktiv. Wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Chloroform. Bildet gutkristallisierende Salze. Die Barytspaltung liefert die Base Teloidin, $C_8H_{15}NO_3$ und Tiglinsäure, $C_5H_8O_2$. Der im Pflanzenreich ziemlich verbreiteten Tiglinsäure kommt die Konstitution einer α -Methylcrotonsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{C}(\text{CH}_3) \cdot \text{COOH}$, zu. Dem Teloidin

1) R. Willstätter u. E. Hug. Zeitschr. f. physiol. Chem. **79**. 146 (1912).

2) Pyman u. Reynolds, Journ. Chem. Soc. **93**. 2077 (1908).



dürfte nach King¹ die nebenstehende Strukturformel eines Dioxytropins zukommen, womit sich auch eine einfache Beziehung zur Spaltbase des Scopolamins ergäbe.

Mandragorin, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, soll nach Ahrens² in der Alraunwurzel von *Atropa mandragora* vorkommen. Nach Thoms und Wentzel³ sollen die aus verschiedenen Mandragora-Arten isolierten Basen im wesentlichen aus Hyoscyamin bestehen. Nach Hesse⁴ ist eine Base der Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, die Mandragorin genannt wurde, in den Mandragoraarten neben Hyoscyamin und Scopolamin enthalten. Weder Hesses noch Ahrens' Alkaloid wurde kristallisiert erhalten.

Tropine. — Konstitution und Wirkung. In Ergänzung zu den Bemerkungen, die über die Wirkung der optischen Isomeren des Scopolamins und jene der Nebenalkaloide schon gemacht wurden, soll hier einiges über den Einfluß von Änderungen im molekularen Bau des Atropins gesagt werden. Die Ester des Tropins bzw. der isomeren Tropine mit den verschiedensten Säuren wurden systematisch auf ihre pharmakologischen Eigenschaften geprüft, in der Hoffnung auf therapeutisch besonders wertvolle Kombinationen zu stoßen. Diese Ester wurden Tropine⁵ genannt. Ein solches Tropein, das sich aber vom Pseudotropin (ψ -Tropin) ableitet, ist auch die Cocabase Tropacocain, die sowohl in chemischer, wie in physiologischer Hinsicht den Übergang von den Solanaceenalkaloiden der Atropingruppe zu den Cocaalkaloiden vermittelt.

Tropin und Pseudotropin sind isomere optisch inaktive Basen, deren räumliche Isomerie durch die ungleiche Lagerung der Hydroxylgruppe bedingt ist.⁶ Wie schon erwähnt (s. S. 295) sind die beiden Basen über das gemeinsame Tropinon in einander umwandelbar.

Tropin ist nicht, oder erst in hohen Dosen, mydriatisch wirksam. Auch solche zeigen nur geringe allgemeine Giftwirkungen. Tropin wird auch nicht wesentlich wirksamer durch Veresterung mit aliphatischen Säuren. Dagegen sind die Ester mit aromatischen Säuren schon ausgesprochene Gifte. Die spezifische Wirkung auf das Auge kommt auch Estern mit einfacheren Oxysäuren, als es die Tropasäure ist, zu. So wurde aus Tropin und Mandelsäure das Homatropin erhalten, das sich besonders für diagnostische Zwecke eignet, da die Pupillenerweiterung

1) H. King, ebd. 115. 487 (1919).

2) Ahrens, Ber. d. d. chem. Ges. 22. 2159 (1889).

3) H. Thoms u. Wentzel, ebd. 34. 1023 (1901).

4) A. Hesse, Journ. prakt. Chem. (3) 64. 274 (1901).

5) A. Ladenburg, Annal. d. Chem. 217. 82 (1883).

6) Über eine weitere dem Tropin isomere Base in den Rückständen der Cocainespaltungsprodukte s. J. Tröger und K. Schwarzenberg, Arch. d. Pharm. 259.

nur kürzere Zeit, höchstens einen Tag, andauert; die allgemeine Toxizität ist geringer als beim Atropin, die anästhetischen Eigenschaften sind dagegen verstärkt.

Der Einfluß der stereochemischen Konfiguration macht sich einerseits insofern geltend, als die analogen Ester des Pseudotropins nicht mydriatisch wirken, andererseits dadurch, daß die Veresterung mit aktiven oder optisch inaktiven Säuren zu ungleich wirksamen Estern führt. Daher zeigen auch, was praktisch von größerem Interesse ist, Hyoscyamin und Atropin pharmakologische Unterschiede.

Die Tropasäure enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, das die optische Aktivität des Hyoscyamins bedingt. Das natürliche l-Hyoscyamin wirkt auf die parasympathischen Nervenendigungen, wie Cushny¹ insbesondere an der antagonistischen Wirkung gegenüber Pilocarpin zeigen konnte, doppelt so stark, wie Atropin. Die d-Form ist also in dieser Hinsicht praktisch unwirksam. Dagegen sind beide Formen auf Muskeln und Gehirn gleich stark wirksam. d-Hyoscyamin wird im Organismus schneller zerstört. Nor-Hyoscyamin und Nor-Atropin sind nach Laidlaw nur $\frac{1}{8}$ so wirksam wie Hyoscyamin bzw. Atropin.

Ein synthetisches Homologes des Tropins, dessen Hydroxylgruppe aber in der Stellung der Carboxylgruppe des Ecgonins sich befindet (gewonnen durch Reduktion von Hydroecgonidినester), wurde mit Tropasäure verestert. Die erhaltene Verbindung (Mydriasin) übertrifft im mydriatischen Effekt noch das Atropin und beeinflußt nicht die Akkomodation.²

Tropacocain, $C_{15}H_{19}NO_2$

Dieses Alkaloid wurde zuerst von Giesel³ neben Cocain in javanischen Cocablättern gefunden. Liebermann⁴ wies nach, daß es sich um den Pseudotropinester der Benzoesäure handle. In peruanischer Coca wurde es von Hesse⁵ gefunden.

Nadeln, F. 49°. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Äther. Die alkoholische Lösung ist alkalisch, optisch inaktiv.

Zur Herstellung kann man vom Tropin ausgehen, das durch Erhitzen mit Natriumamylat sich in Pseudotropin umwandelt⁶, welches dann mit

1) A. R. Cushny, Journ. of Physiol. **30**. 176 (1904). — **32**. 501 (1905). — Näheres über die Chemie und Pharmakologie der Tropeine und die Arbeiten von Jowett u. Pyman, Laidlaw, Dale u. a. s. bes. Cushny, Journ. Pharm. and exp. Therap. **15**. 105 (1920). — **17**. 41 (1921). — **29**. 5 (1926).

2) J. v. Braun u. E. Müller, Ber. d. d. chem. Ges. **51**. 239 (1918). — J. v. Braun u. K. Rāth, ebd. **53**. 601 (1920). — J. v. Braun, Ber. d. pharm. Ges. **30**. 295 (1920). — W. Wichura, Zeitschr. exp. Path. u. Therap. **20**. 11 (1919).

3) F. Giesel, Pharm. Zeitg. **1891**, S. 419. — Ber. d. d. chem. Ges. **24**. 2336 (1891).

4) C. Liebermann, ebd. **24**. 2338 (1891). — **25**. 927 (1892).

5) Hesse, Journ. prakt. Chem. (2) **66**. 401 (1902).

6) R. Willstätter, Annal. d. Chem. **317**. 204 (1901). — **422**. 15 (1921). — DRP. 88270. — Barrowcliff u. Tutin, Journ. Chem. Soc. **95**. 1970 (1909).

Benzoessäure verestert wird. Die Reinigung geschieht in Form des salzsauren Salzes, das allein medizinisch verwendet wird; es bildet ein weißes, kristallinisches Pulver, in Wasser leicht, in kaltem Alkohol schwer löslich. F. 271°. unter Zersetzung. Reagiert neutral.

Bei der Gewinnung der Rohalkaloide aus Javacoca werden die mit Petroleum ausgezogenen Blätterextrakte mit verdünnter Schwefelsäure behandelt und die Lösung der unreinen Alkaloidsulfate mit Ammoniak gefällt, wobei das Tropacocain gelöst bleibt.¹

Tropacocain ist die einzige Nebenbase des Cocains, die medizinische Anwendung findet, insbesondere in der Lumbal-Anästhesie.² Es erzeugt keine oder nur geringe Mydriasis, ist viel weniger toxisch wie Cocain, wirkt aber ebenso stark anästhesierend. Die Wirkung ist aber viel flüchtiger; es erzeugt keine Anämie, die Blutgefäße werden vielmehr erweitert. Die Lösungen sind sterilisierbar. Neuerdings werden kochsalzfreie 10 %ige Lösungen für die Lumbalanästhesie verwendet, die praktisch als isotonisch gelten können und welche keine Nachwirkungen, wie Kopfschmerzen, verursachen sollen.³

Alkaloide der Cocablätter. — Cocain

Schon Jahrhunderte vor der Eroberung Perus durch Pizarro (1532) dienten die Blätter des Cocastrauches (*Erythroxyton coca*, *Erythroxyloaceae*) den Indianern Perus und Boliviens als Genußmittel. Sie spielten eine wichtige Rolle im religiösen Kult. Auf die Kultur keiner anderen Pflanze verwendet der Peruvianer so viel Sorgfalt und Liebe, wie auf diese, die ihm ein anregendes Gift verschafft, welches ihn befähigt, Anstrengungen aller Art ohne Ermüdung zu ertragen, das ihn Hunger und Durst vergessen läßt und in einem Zustand angenehmer psychischer Erregung erhält. Zur Erhöhung der Wirkung mischen die Kokakauer den Blättern Pflanzenasche oder Kalk bei. Etwa 10—20 Blätter bilden einen Bissen. Durch das Alkali werden die Alkaloide zwar in Freiheit gesetzt, da sie aber schwerer löslich sind als ihre Salze, so ist damit keine Erleichterung der Resorption verbunden.

Das Coca-Kauen ist noch heute in einem großen Teil des westlichen Südamerika sehr verbreitet. Die Kultur des Cocastrauches wurde zwar auch nach Indien, Ceylon, Java verpflanzt, doch dient sie fast ausschließlich zur Gewinnung der Alkaloide, die eine wesentlich andere Verwertung finden. Die Schilderungen der Reisenden (E. Pöppig 1836, J. J. v. Tschudi

1) E. Reens, Dissertation, Paris 1919. — Pharm. Weekbl. 57. 341 (1920).

2) H. Braun, Die Lokalanästhesie 1905. — Erste pharmak. Untersuchung s. A. P. Chadbourne, Brit. med. Journ. 1892 II. 402. — Therap. Monatsh. 1892. 471. — Über 1095 behandelte Fälle (Lumbalanästhesie) s. F. Marchini, Annali Ital. di chirurgia, 1925, S. 359.

3) R. Th. v. Jaschke, Klin. Wochenschr. 1925, S. 65.

1846) über die wunderbaren Wirkungen der Coca wurden in Europa meist skeptisch aufgenommen. Die Blätter waren wahrscheinlich infolge des langen Transportes weniger wirksam geworden, auch dürfte ein Teil der angepriesenen Wirkungen auf Suggestion beruhen. Während man durch zahlreiche Untersuchungen über die Wirkung des Cocains sehr genau unterrichtet ist, sind die jedenfalls sehr mannigfaltigen Erscheinungen des Cocakauens nur im großen Ganzen bekannt. Die Erzählungen vom hohen Alter der mäßigen Cocakauer sind nicht glaubwürdig. Jedenfalls ist der unmäßige Genuß kaum weniger schädlich, als jener des Opiumrauchens. Der unmäßige Coquero altert schnell. Sein Wesen wird apatisch. Diese Cocakauer haben einen unsicheren Gang, schlaffe Haut, glanzlose, von violettbraunen Kreisen umgebene Augen, übelriechenden Atem und einen ekelhaften, schwärzlichen Saum um die Mundwinkel. Sie verblöden.

Das Cocakauen wurde hie und da auch bei unseren Bergsteigern versucht. Sie behaupteten ebenfalls, Müdigkeit und Hunger leichter zu überwinden und die dünnere Luft besser zu ertragen. Vor diesem Genußmittel ist aber dringend zu warnen, da sich das Cocakauen ebenso schwer abgewöhnen läßt, als es leicht zur Gewohnheit wird und die Erfahrungen, die man besonders in den letzten Jahren mit dem Cocainismus gemacht hat, auch hinsichtlich des Cocakauens alle Vorsicht gebieten.

Der Cocainismus ist eine erst in Europa aufgekommene Erscheinung. Man interessierte sich bis etwa in die Hälfte des vorigen Jahrhunderts für die Coca recht wenig. Erste Versuche, die wirksamen Stoffe zu isolieren, führten zu keinen oder unsicheren Resultaten (Johnston 1853, Wackenroder 1853, F. Gädecke 1855)¹. Da erhielt Fr. Wöhler von v. Scherzer, dem wissenschaftlichen Leiter der österreichischen Novara-Expedition (1857—1859) Cocablätter, die dieser aus Lima mitgebracht hatte. Schon 1860 konnte Wöhlers Assistent A. Niemann² von der Entdeckung der wirksamen Substanz, die in reinem kristallisierten Zustand gewonnen und Cocain genannt wurde, berichten. Nach Niemanns Tode setzte W. Lossen³ die Untersuchungen fort und konnte die wichtigsten Merkmale des neuen Alkaloids feststellen, seine anästhesierenden Eigenschaften und seine Spaltung, wodurch auch die chemische Verwandtschaft zum Atropin erkannt wurde.

Von Bedeutung für die Heilkunde wurde das Cocain aber erst durch die epochemachenden Mitteilungen des Wiener Augenarztes K. Koller⁴,

1) Nach H. Schelenz, *Pharmaz. Zeitg.* **66**. 588 (1921) hat der Apotheker F. Gädecke im Laboratorium von L. Fr. Sonnenschein in Berlin zuerst Cocain dargestellt. Er nannte es Erythroxylin und vermutete, wie vorher Wackenroder, in den Cocablättern auf Caffein oder eine verwandte Verbindung zu stoßen.

2) A. Niemann, *Vierteljahrsschr. f. prakt. Pharmaz.* **9**. 489 (1860). — s. auch Fr. Wöhler, *Annal. d. Chem.* **113**. 213 (1860).

3) W. Lossen, *ebd.* **133**. 351 (1865).

4) K. Koller, *Wiener mediz. Wochenschr.* **1884**.

der die praktische Verwertbarkeit des Cocains für die Augenheilkunde zeigte, worauf es als Lokalanästhetikum auch in die Laryngologie und andere Gebiete eingeführt wurde. In Peru entstanden dann seit 1886 eine Reihe von Unternehmungen, die die Alkaloide aus den Blättern extrahierten und in Form von Salzgemischen nach Europa verschickten. Die Untersuchung dieser Rohprodukte führte zur Auffindung einer Reihe von Nebenalkaloiden.

Schon Lossen hatte die als Hygrine bezeichneten flüssigen Nebenbasen gewonnen (s. S. 241). Das aus dem Cocain durch Kochen mit Wasser entstehende Benzoylcegonin wurde auch natürlich vorkommend aufgefunden. (1885 Skraup, Merck.) Im Jahre 1887 entdeckte Hesse die Truxilline, 1889 Giesel das Cinnamylcocain, das kurz vorher von Liebermann synthetisch dargestellt worden war. Das den Alkaloiden der Atropingruppe nahestehende Tropacocain wurde von Giesel 1891 aufgefunden (s. S. 310). Dieses Tropacocain wurde selbst zu einem geschätzten Medikament. Die andern Nebenalkaloide, für sich zwar ohne Bedeutung, wurden in der Folge insofern von Interesse, als sie alle bei der Spaltung Ecgonin lieferten und dadurch in das wertvolle Cocain übergeführt werden konnten. (C. Liebermann und F. Giesel 1888.)

In neuester Zeit ist neben diese technische Halbsynthese auch die technische Synthese des Cocains bzw. eines pharmakologisch vielleicht noch wertvolleren Stereoisomeren getreten. Dieser Erfolg ist den Arbeiten R. Willstätters zu danken. Auf Grund der Vorarbeiten von Lossen, Ladenburg, Einhorn, Liebermann, Merling konnte Willstätter 1898 die Konstitution des Cocains feststellen und mit einer Synthese desselben 1902 seine klassischen Untersuchungen krönen.

Noch vor der Sicherstellung der Konstitution des Cocains suchte man auf synthetischem Wege zu ähnlich wirkenden schmerzstillenden bzw. der Schmerzempfindung vorbeugenden Mitteln zu gelangen. Von den zahlreichen Lokalanästhetica haben eine Reihe sich ausgezeichnet bewährt und weiter im Arzneischatze gehalten. Als eines der vorzüglichsten ist nun auch das synthetische (Pseudo-)Cocain hinzugekommen.

Die Coca des Handels.¹ Die südamerikanischen Blätter enthalten in der Hauptsache Cocain und nur wenig Nebenbasen. Umgekehrt ist es bei den in Britisch- und Holländisch-Indien eingeführten Kulturen: *Erythroxylon novogranatense* in Ceylon (seit 1870), das eine geringere Rolle spielt und *E. coca* var. *Spruceanum* auf Java (seit 1878). Java exportierte im Jahre 1912 ca. 800 000 kg Coca-Blätter, 1922 1,28 Millionen kg; Peru 1906 2,8 Millionen kg, 1920 aber nur noch 450 000 kg. Der Cocaingehalt der Blätter beträgt im Durchschnitt ca. 1,5 % (Java).

1) Th. Walger, Die Coca, ihre Geschichte, geographische Verbreitung und wirtschaftliche Bedeutung. Dissert. Gießen 1917.

In Südamerika bestehen verschiedene Unternehmungen, die aus den Cocablättern ein Rohcocain darstellen, das zu 75—90 % aus Cocain und aus 10—25 % Nebenbasen besteht und in Europa auf Reinalkaloide verarbeitet wird.¹ Der Hauptbestandteil der Javacoca ist das Cinnamylcocain. Daneben enthält sie Truxilline, Hygrine, Tropacocain. Der Gehalt an Cocain beträgt meist nur um 25 %. Es werden daher die Ester zuerst durch Hydrolyse gespalten und das isolierte Ecgonin durch Benzoylierung und Methylierung in Cocain übergeführt, ohne daß auf das primär schon vorhandene Cocain Rücksicht genommen wird.²

Die Gewinnung des Cocains aus den südamerikanischen Blättern wird so beschrieben: Die an der Sonne oder durch schwaches Erwärmen getrockneten Blätter werden fein gepulvert, dann mit verdünnter Soda-Lösung befeuchtet³ und mit Petroleum vom Siedepunkt 200—250 °C unter schwachem Erwärmen extrahiert. (Auf Java verwendet man nach E. Reens Calciumacetat und Chloroform.) Dem Mineralöl entzieht man die Alkaloide durch Ausschütteln mit verdünnten Säuren, worauf die Lösung der Alkaloidsalze eingedampft wird, soweit sie sich nicht aus dem Petrol ausgeschieden hatten.⁴ Die Reindarstellung der Alkaloidsalze wird geheim gehalten.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Das natürliche Cocain kristallisiert aus Alkohol in monoklinen Säulen, F. 98°. Es ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Äther, Petroläther. Die Lösungen reagieren alkalisch und schmecken bitter. Auf der Zunge erzeugen sie ein „pelziges“ Gefühl, eine Folge der anästhesierenden Wirkung. Die Lösungen sind linksdrehend, $[\alpha]_D = -15,8^\circ$. Die natürliche l-Form soll mitunter im Rohcocain von einem d-Cocain begleitet werden, das offenbar aber erst sekundär und zwar unter der Einwirkung des Alkalis auf l-Cocain entsteht. Es entspricht aber nicht dem optischen Antipoden des natürlichen Cocains, sondern gehört der Pseudoform an, die sich vom Pseudoecgonin (ψ -Ecgonin) ableitet. d- ψ -Cocain F. 46°, $[\alpha]_D = +4,5^\circ$; d, l-Cocain, rhombische Prismen, F. 79—80°; d, l- ψ -Cocain, F. 81,5°.

Die Cocainsalze kristallisieren meist gut. Therapeutisch wird gewöhnlich das salzsaure Salz verwendet, das kurze, in Wasser leicht lös-

1) Über die peruanische Cocakultur und Cocainindustrie siehe E. Pozzi-Escot, Rev. gén. chim. p. et appl. 16. 225 (1913).

2) Diese Methode stammt ursprünglich von C. Liebermann und Giesel, DRP. 47 602. Sie wurde verschiedentlich modifiziert, so von Böhringer, DRP. 47 713, wonach der zuerst dargestellte Methylester des Ecgonins benzoyliert wird. Über die Javacoca s. a. E. Reens, Pharm. Weekbl. 57. 341 (1920).

3) Nach anderen Angaben werden die gepulverten Blätter zuerst mit verdünnter Schwefelsäure ausgezogen, dann der Extrakt mit Soda alkalisch gemacht.

4) Oder man fällt die Lösung der Alkaloidsalze mit Soda und bringt die gewaschenen und getrockneten Rohalkaloide zum Export.

liche Prismen bildet. Es ist als rein zu betrachten, wenn es in verdünnter Schwefelsäure gelöst Permanganat nicht entfärbt (Abwesenheit von Cocainen mit ungesättigten Säurenkomponenten wie Cinnamylcocain) und wenn die Lösung mit Ammoniak gefällt sich über der ausgeschiedenen Cocainbase völlig klärt (Abwesenheit von Tropacocain).

Zum Nachweis des Cocains kann man sich bedienen seines Schmelzpunkts, des Schmelzpunkt des Pikrats (163°), des mikrokristallinen violetten Niederschlags konzentrierter Lösungen mit Kaliumpermanganat, der Farbreaktion nach Vitali mit Schwefelsäure und Kaliumjodat (Empfindlichkeit 0,05 mg). Mit den üblichen Alkaloid-Farbreagentien entstehen keine Färbungen, dagegen entstehen noch in starker Verdünnung mit den gewöhnlichen Alkaloidfällungsmitteln schwer lösliche Niederschläge. Zahlreiche Reagentien eignen sich zum mikrochemischen Nachweis (Pikrinsäure, Platin- und Goldchlorid, Kaliumbichromat, Kaliumpermanganat).¹

Zum Nachweis des Cocains dient auch jener der Benzoesäure, die beim Erhitzen mit konz. Schwefelsäure abgespalten wird, oder deren Ester, die am Geruch zu erkennen sind. Erhitzen mit Schwefelsäure und Äthylalkohol: Benzoesäureäthylester; Erwärmen der Lösung des salzsäuren Salzes mit alkoholischer Kalilauge: Geruch des Methylesters.

Die leichte Zersetzung macht den Nachweis in Leichteilen unsicher und schwierig; er ist bisher nur selten einwandfrei geglückt.² Zum biologischen Nachweis dient die Zungenprobe (s. oben) und der Froschversuch (Erweiterung und Starre der Pupillen, Erweiterung der Lidspalte).

Über die Gehaltsbestimmung der Cocablätter s. die Pharmakopöen (U. St. Ph., Pharm. Helvet. IV. usw.).³ Die Alkaloide bilden sich beim Wachstum des Keimlings; sie sind vornehmlich im chlorophyllarmen Gewebe lokalisiert. Sie nehmen auch während des Wachstums der Blätter zu, doch nicht im gleichen Maße, wie die übrige organische Substanz, wodurch der Alkaloidgehalt mit dem Alter der Blätter prozentuell abnimmt.⁴

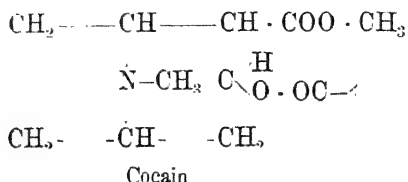
1) Darüber, sowie über die Mikrosublimation s. R. Eder, Vierteljahrsschr. Naturf. Ges. Zürich **57**. 291 (1912). — Über den mikrochem. Nachweis in der Pflanze siehe H. Brandstetter, Pharm. Monatsh. **3**. 93 (1922). — O. Tunmann u. R. Jenzer, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. **48**. 17 (1910). — Über die mikrochem. Unterscheidung von l-Cocain und d- ψ -Cocain (Psicain) s. L. Rosenthaler, Mikrochemie **2** 121 (1924). — Über Versuche zum spektroskopischen Nachweis s. V. Henri und M. Gompel, Compt. rend. de l'acad. **156**. 1541 (1913). — P. Steiner, Dissert. Zürich 1924.

2) G. Popp, s. Ref. Chem. Zeitg. **1922**, No. 133.

3) Näheres in der Preisarbeit von Bierling, Pape u. Viehöver, Arch. d. Pharm. **248**. 303 (1910).

4) O. Tunmann u. R. Jenzer, l. c. — A. W. K. de Jong, Rec. trav. chim. **24**. 307 (1905). — **25**. 1, 311 (1906). — **27**. 16 (1908). — **31**. 249 (1912). — E. Reens, l. c.

Chemische Konstitution und Synthese des Cocains. Die wichtigsten Aufschlüsse über die Konstitution des Cocains verdanken wir Liebermann¹, Einhorn² und Willstätter.³ Dem Alkaloid kommt die folgende Konstitutionsformel zu:



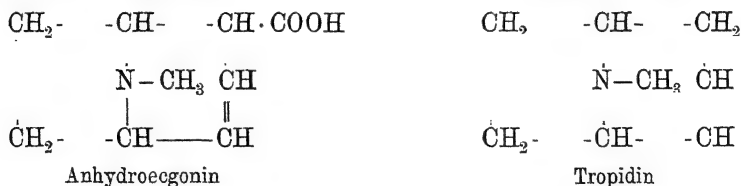
Es ist der Methylester des benzylierten Ecgonins. Beim Kochen mit Wasser zerfällt es in Methylalkohol und Benzoyl-ecgonin; beim Kochen mit Säuren oder Alkalien zerfällt dieses weiter in Ecgonin und Benzoesäure.

Das Ecgonin ist als β -Carbonsäure des Tropins erkannt worden. Dadurch ergibt sich die chemische Verwandtschaft des Cocains zu den Solanaceenbasen. Der Name Ecgonin wurde dieser Verbindung von Wöhler gegeben (von *εγρονος* = Sprößling).

Die obige Formel ergibt sich aus folgenden Tatsachen:

Das Ecgonin ist ein tertiäres Amin, denn es bildet mit einem Molekül Halogenalkyl quaternäre Ammoniumsalze. Es ist eine Carbonsäure, denn es läßt sich mit Alkohol verestern, ist löslich in Alkalien unter Salz- bildung. Es ist schließlich auch ein Alkohol, denn es bildet mit Säure- anhydriden Ester.

Das Ringsystem des Ecgoninmoleküls ist durch die leichte Über- führbarkeit des Ecgonins in Derivate des Tropins erkannt worden. Durch wasserentziehende Mittel geht das Ecgonin in Anhydroecgonin über und dieses gibt mit Salzsäure auf 280° erhitzt, Kohlensäure und Tropidin.



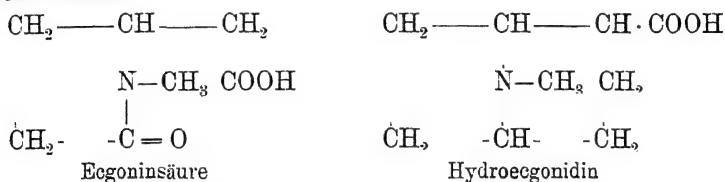
1) C. Liebermann, Ber. d. d. chem. Ges. **21**. 2342, 3372 (1888). — **22**. 675 (1889). — **23**. 2518 (1890). — **24**. 666 (1891). — C. Liebermann u. F. Giesel, ebd. **21**. 3196 (1888). — **23**. 508 (1890).

2) A. Einhorn, ebd. **21**. 47 (1888). — **22**. 399 (1889). — **27**. 1523, 2960 (1894). — A. Einhorn u. O. Klein, ebd. **21**. 3335 (1888). — A. Einhorn u. R. Willstätter, ebd. **27**. 1523 (1894).

3) R. Willstätter, ebd. **29**. 1575, 2216 (1896). — **30**. 2679 (1897). — **31**. 1534, 2498 (1898). — **32**. 1635 (1899). — R. Willstätter u. W. Müller, ebd. **31**. 1212, 2655 (1898). — R. Willstätter u. A. Bode, Annal. d. Chem. **326**. 42 (1903).

Die nahe Verwandtschaft mit dem Tropin ergibt sich auch aus den Oxydationsprodukten mit Chromsäure. Ecgonin gibt wie Tropin bei gelinder Oxydation Tropinon; dadurch ist auch die Stellung des alkoholischen Hydroxyls im Ecgonin festgestellt. Bei weiterer Oxydation entsteht d-Tropinsäure. Die Tropinsäure aus Tropin ist inaktiv, kann aber mit Hilfe der Cinchoninsalze in die beiden aktiven Komponenten gespalten werden (Gadamer).

Die als Nebenprodukt bei der Oxydation entstehende Ecgoninsäure ist ebenfalls optisch aktiv. Ihre Konstitution als N-Methylpyrrolidon- α -Essigsäure ist von Willstätter und Hollander¹ durch die Synthese bewiesen worden.



Bei weiterer Oxydation dieser Säuren gelangte Willstätter zu dem schon erwähnten N-Methylsuccinimid. Ähnlich wie beim Tropin konnte auch im Ecgonin der Siebenring nachgewiesen werden durch erschöpfende Methylierung des Hydroecgonidins, wobei Suberon erhalten wurde.

Die Konstitution des Cocains ist durch verschiedene Synthesen bestätigt worden. Partialsynthesen:

Aus Benzoylcegonin und Jodmethyl gelangten Skraup und Merck zum Cocain, später Merck aus Ecgonin mittels Benzoessäureanhydrid und Jodmethyl; Einhorn, vom Ecgonin ausgehend, über dessen Methylester durch Behandlung desselben mit Benzoylchlorid.

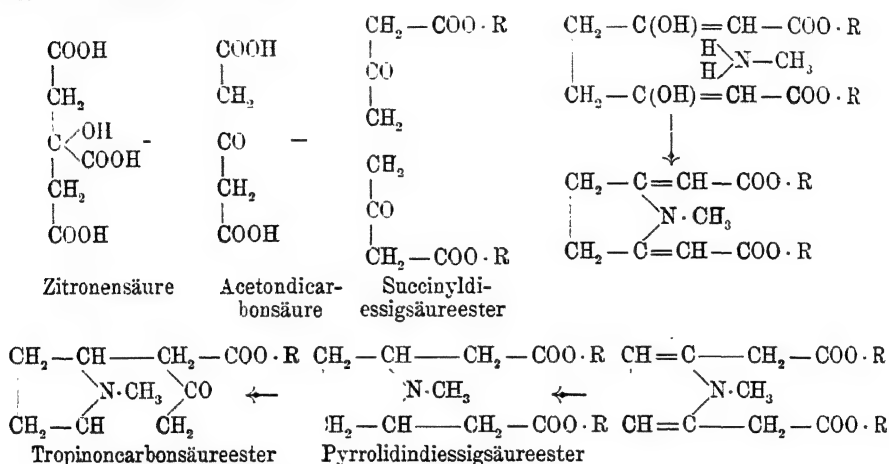
Das beste Verfahren verdankt man Liebermann und Giesel (l. c.), die erst Ecgonin mit Benzoessäureanhydrid behandeln und dann mittels Methylalkohol und Salzsäure verestern.

Die vollständige Synthese eines razemischen Cocains ist nach Willstätter und Bode in der Weise ausführbar, daß man ein synthetisch zugängliches Tropinderivat durch Einwirkung von Kohlensäure in die entsprechende Ecgoninverbindung verwandelt. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Natrium und Kohlensäure auf Tropinon erhielten die genannten Autoren das Natriumsalz der Tropinon- β -Carbonsäure, die bei der Reduktion neben einer Carbonsäure des Pseudotropins in geringer Menge auch razemisches Ecgonin bildet, das sich durch Verestern und Benzoylieren in razemisches Cocain überführen läßt.

Diese Synthese des Cocains war nur von theoretischer Bedeutung. Während des Weltkrieges hat die Knappheit an Alkaloiden in Deutschland den Gedanken an eine technische Synthese des Cocains zur Reife

1) R. Willstätter u. Hollander, Ber. d. d. chem. Ges. **34**. 1818 (1901).

gebracht. Während Robinson (s. Synthese des Tropinons) entweder zu Tropinon oder dessen Dicarbonsäure gelangte, konnten Willstätter und seine Mitarbeiter¹ die Synthese zur Monocarbonsäure führen, die den Cocainen nahesteht: Acetondicarbonsäure, die selbst aus Zitronensäure und rauchender Schwefelsäure erhältlich ist, wird in Form des Alkalisalzes ihres Esters der Elektrolyse unterworfen, wobei im Sinne der Kolbeschen Äthansynthese aus Natriumacetat unter CO_2 -Abspaltung Succinyldiessigsäureester entsteht. Dieser letztere reagiert mit Methylamin unter Bildung von N-Methylpyrrolidiessigester, der zum Pyrrolidin-derivat reduziert wurde.



Unterwirft man diesen Pyrrolidindiessigsäureester der intramolekularen Esterkondensation mit Natriumäthylat nach Dieckmann, so bildet sich der 7-Ring und Tropinoncarbonsäureester, der durch Reduktion der Ketongruppe und durch Benzoylierung zu einem razemischen Cocain führte, das sich zunächst nicht in die optischen Antipoden spalten ließ.

In Gemeinschaft mit O. Wolfes und H. Mäder² gelang es schließlich Willstätter ein zweites razemisches Cocain zu synthetisieren und beide Razemate in ihre optischen Komponenten zu spalten, so daß nunmehr sechs stereoisomere Cocaine bekannt sind. Es zeigte sich dann, daß alle Synthesen zu einem Gemisch der beiden Razemate führten. Bei der Reduktion der obengenannten Verbindungen war ein Ecgoninester erhalten worden, der der Pseudo- oder ψ -Reihe angehört. Er konnte mit Bromcamphersulfonsäure in die optisch aktiven Komponenten gespalten werden, von denen man zum rechtsdrehenden d- ψ -Cocain gelangte. Diese Form ist von R. Gottlieb wegen ihrer stärksten Wirkung

1) R. Willstätter, A. Pfannenstiel u. M. Bommer, *Annal. d. Chem.* **422**, 1, 15 (1921).

2) R. Willstätter, O. Wolfes u. H. Mäder, *Annal. d. Chem.* **434**, 111 (1923). — R. Willstätter, *Münch. med. Wochenschr.* **1924**, S. 849.

auf die Nervenlemente bei direktem Kontakt und wegen der geringeren Giftigkeit gegenüber den Stereoisomeren ausgewählt worden und wird als primäres weinsaures Salz unter dem Namen Psicain jetzt als Ersatz des natürlichen Cocains verwendet.

Neben dem Ester des ψ -Ecgonins liefert jene Reduktion noch ein Isomeres, das sich in ein razemisches Cocain überführen läßt, welches sich nach der klassischen Methode von Pasteur mittels der weinsauren Salze spalten läßt. Das Salz der l-Form ist nun tatsächlich mit jenem des gewöhnlichen natürlichen l-Cocains vollkommen identisch.

Die natürliche Form des Cocains und Ecgonins unterscheidet sich von der Pseudoform durch die räumliche Art der Anordnung der Hydroxylgruppe. Bei der Reduktion des Tropinoncarbonsäureesters wird noch ein 3. razemisches Ecgonin erhalten, daß sich im Gegensatz zum gewöhnlichen durch Erhitzen mit Alkalien nicht in die ψ -Form umwandeln läßt, sondern unter Wasserabspaltung in razemisches Anhydroecgonin übergeht. Hier handelt es sich um eine durch die Anordnung der Carboxylgruppe bedingte Cis-Trans-Isomerie.

Nebenalkaloide des Cocains. Benzoylecgonin, $C_{16}H_{19}NO_4$, findet sich in sehr geringer Menge in den Cocablättern. Es entsteht leicht aus dem Cocain beim Kochen mit Wasser. Aus Ecgonin und Benzoessäureanhydrid läßt es sich wieder aufbauen.

Benzoylecgonin kristallisiert aus Wasser in Prismen mit 4 Mol. Kristallwasser. F. 195° (wasserfrei). In Wasser und Alkohol leicht, in Äther sehr schwer löslich. Da es eine freie Carboxylgruppe enthält, löst es sich, wie Ecgonin, in Alkalien. Linksdrehend. Es ist etwa zwanzigmal weniger giftig, als Cocain.

Das in der Literatur genannte Methylcocain, ein homologes Cocain, wahrscheinlich Benzoylecgoninäthylester, ist von Günther aus dem Handelscocain erhalten worden und dürfte seine Entstehung der Verwendung von äthylalkoholhaltigem Methylalkohol bei der Gewinnung des Cocains nach der Methode von Liebermann und Giesel verdanken. Ebenso ist der von Liebermann bei der Aufarbeitung der Cocanebenalkaloide aufgefundene und schon von Willstätter beschriebene Anhydroecgoninäthylester jedenfalls erst bei der Verarbeitung der Basen im Laboratorium entstanden.

Cinnamylcocain, $C_{19}H_{23}NO_4$, ist ein ständiger Begleiter des Cocains und findet sich in beträchtlicher Menge besonders in javanischen Varietäten.

Bei der Verseifung mit Säuren entsteht Ecgonin, Methylalkohol und Zimtsäure. Umgekehrt kann es aus den Spaltungsprodukten wieder aufgebaut werden (Liebermann).

Kristallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 121° . In Wasser kaum löslich, leicht löslich in den meisten organischen Solventien. Linksdrehend.

Über die Isomerie der Zimt- und Truxillsäuren s. S. 111.

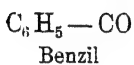
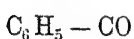
α - und β -Truxillin. $C_{35}H_{46}N_2O_6$. Im Jahre 1888 zeigte Liebermann, daß die von Hesse aus Truxillo-Coca erhaltene amorphe Base aus zwei voneinander verschiedenen Verbindungen bestehe.

Er erhielt nämlich bei der Verseifung neben Ecgonin und Methylalkohol zwei isomere Säuren, die er α - und β -Truxillsäuren nannte. Auch die Synthese in entgegengesetzter Richtung wurde ausgeführt.

Die Truxillsäuren sind als Derivate des Tetramethylens aufzufassen. Sie geben bei der Destillation Zimtsäure, sind aber gesättigte Verbindungen, da sie gegen Permanganat beständig sind.

Ihre Konstitutionsformeln als polymere Zimtsäuren (s. S. 111) ergeben sich ferner aus den Tatsachen, daß sie saure Salze und Ester bilden und daher als Dicarbonsäuren zu betrachten sind, sowie aus der Molekulargewichtsbestimmung.

Der β -Säure muß die Formel mit benachbarten Carboxylgruppen zuerkannt werden, denn sie bildet ein Anhydrid, gibt mit Resorcin die Fluorescein-Reaktion und bei der Oxydation neben Benzoesäure auch Benzil:



Der α -Säure kommt die Formel der cis-trans-isomeren Verbindung zu. Sie entsteht auch bei der Belichtung der gewöhnlichen Zimtsäure. Die Synthese von Riiber¹ aus Zimtaldehyd durch Kondensation mit Malonsäure, Belichtung und vorsichtiger Oxydation der entstandenen polymeren Cinnamylidenmalonsäure bestätigte die schon früher erkannte Konstitutionsformel.

α -Truxillin ist eine amorphe Base, schwer löslich in Wasser. Schmelzpunkt 80°. Schmeckt sehr bitter. Linksdrehend.

β -Truxillin, amorphe Base; Schmelzpunkt unscharf, beginnt bei 45° zu sintern. Schwer löslich in Wasser und in Alkohol.

Die Truxilline wirken nicht anästhesierend, sind dagegen starke Herzgifte (Liebreich).

Pharmakologie des Cocains. Vor der Isolierung der Alkaloide sind die Blätter schon vereinzelt auch für therapeutische Zwecke empfohlen worden, so 1856 von S. Percy, der die anästhesierende Wirkung beobachtete, P. Mantegazza (1859), der in überschwenglicher Art die Wirkungen der Droge pries und die Anwendung zur Behandlung von Geistesstörungen und Zahnschmerzen empfahl. Die Mitteilungen von Schroff (1862), von Moreno y Maiz (1868) und Fauwel (1869) fanden wenig Beachtung. Die Aufmerksamkeit auf den therapeutischen Wert des Cocains dauernd zu lenken, gelang erst K. Koller (1884).

Gegen Ende der 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts begann man in Amerika Morphinisten mit Cocain zu behandeln. Das Cocain fand in

1) C. N. Riiber, Ber. d. d. chem. Ges. 35. 2411, 2908 (1902).

der Folge verschiedene Befürworter, teils als Mittel für Morphinentziehungskuren, teils seiner besonderen resorptiven Wirkungen wegen. Das Verderbliche dieser Anschauungen wurde zu spät erkannt. Seit jener Zeit entwickelte sich eine der Opium- und Morphinsucht ähnliche Sucht nach diesem Betäubungsmittel, der Cocainismus. Obwohl dieses Laster verbreitet war, so hatte es doch, da nur vereinzelt ihm verfielen, bis vor dem Weltkriege keine besondere Rolle gespielt. Heute ist der Cocainismus eine der verbreitetsten und in sozialer Hinsicht die schlimmste Abart der Alkaloidsuchten.

Es ergeben sich so zwei im Grunde streng getrennte Gebiete der Anwendung des Cocains. Die eine betrifft die Anwendung in der Therapie als lokales Anästhetikum. Hier sucht man die Resorption möglichst zu erschweren, um die Giftwirkung auszuschalten. Da dies nicht immer gelingt und zudem sehr große individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit bestehen, so ist die therapeutische Verwendung des Cocains nicht harmlos. Vielfach hat diese Anwendung des Cocains als schmerzstillendes Mittel, ganz ähnlich wie beim Morphin auch zur Angewöhnung und damit zum Cocainismus geführt. Um diesen Übelständen auszuweichen, war man bestrebt, das Cocain durch andere, pharmakologisch ähnliche Mittel zu ersetzen. Dies ist in hohem Maße gelungen und man hat wohl mit Recht diesen Zweig der medizinischen und chemischen Kunst, der der Schmerzverhinderung bei chirurgischen Eingriffen gilt, zu den größten Errungenschaften der neueren Zeit gerechnet. Das Cocain selbst spielt auch heute noch eine beachtenswerte Rolle in der Lokalanästhesie, insbesondere in der Laryngologie. Die Verhältnisse haben sich aber in den letzten Jahren insofern wesentlich verschoben, als gleichzeitig mit dem Ersatz des Cocains durch harmlosere Lokalanästhetica in der Heilkunde, der Ersatz harmloserer Betäubungsmittel durch das Cocain in verschiedenen mondänen und demimondänen Kreisen sich vollzog.

Über den Cocainismus wird später einiges zu sagen sein. Hier soll uns zunächst das Cocain in seinen besonders wichtigen lokalanästhetischen Eigenschaften, seine Ersetzung in der Lokalanästhesie, dann seine allgemeine Pharmakologie beschäftigen.

Die lokale Anästhesie beruht auf der Fähigkeit bestimmter Arzneimittel, die Endigungen sensibler Nerven zeitweilig und ohne dauernde Schädigung zu lähmen. Das Cocain war die erste jener Substanzen, an welchen man diese Art der Unterdrückung der Schmerz- und Gefühlsleitung (Kälte, Wärme) beobachtete, während man früher nur durch mechanische (Kompression der Nerven oder Blutgefäße) oder physische (Kälte) Methoden einen gleichen Effekt, aber in ungleich unvollkommenerer Weise erzielen konnte. Für praktische Zwecke unbrauchbar erwiesen sich auch jene Stoffe, bei denen die Lähmung sensibler Nerven nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Protoplasmaschädigung darstellt (Ätz-

mittel), die also durch Zerstörung der Lebensfähigkeit der Nervelemente wirken und zudem anfänglich schmerzhaft Reize verursachen. Ein Mittelding zwischen solchen Mitteln, zu welchen z. B. auch das gewöhnliche Phenol (Carbolsäure) zu zählen ist und den wahren Lokal-anästheticis, bilden gewisse Narkotica wie Chloroform, Chloralhydrat u. a., ferner auch das Ammoniak (Anästhetica dolorosa, s. S. 37).

Lokale Empfindungslosigkeit läßt sich aber auch durch Anämisierung erzielen. Die pharmakologische Analyse der Cocainwirkung zeigte nun ein außerordentlich günstiges Zusammentreffen der spezifischen Einwirkung auf die sensiblen Nerven mit jener auf die Blutgefäße. Das Cocain ist nämlich gleichzeitig sympathikotrop und vermag eine Reihe peripherer Effekte, die besonders am Auge (Mydriasis) leicht nachweisbar sind, auszulösen. Zu diesen gehört auch die Kontraktion von Blutgefäßen, die bei örtlicher Applikation des Mittels die Umgebung anämisch macht. Wichtiger als die damit offenbar verbundene Erhöhung der Anästhesie ist es, daß dadurch das Cocain langsamer resorbiert wird; und dies hat dann weiter zur Folge, daß einmal die Anästhesie länger anhält, dann aber auch die Gefahr von Vergiftungserscheinungen herabgesetzt wird. Über die Gefäßwirkung des Cocains war schon S. 131 die Rede, anläßlich der Beschreibung der Adrenalinwirkung. Adrenalin, als das hervorragendste sympathikotonische Gefäßmittel, vermag die Gefäßwirkung des Cocains zu verstärken bzw. bei jenen der Ersatzmittel des Cocains, denen diese Wirkung abgeht, zu ersetzen (Psikain, Novocain). Bei intravenöser Injektion zeigt das Cocain die Gefäßwirkung nicht, da es offenbar die Intima der Gefäßwand nicht passiert. Übrigens ist auch der Einfluß auf die sensiblen Nervenendigungen bei intravenöser Injektion minimal.

Bei der lokalen Applikation sind ganz andere, nämlich ungleich höhere Konzentrationsbedingungen vorhanden. Hier macht sich dann offenbar auch die Lipotropie im Sinne der Overton-Meyerschen Regel geltend. Durch die unverletzte Haut hindurch vermag das Cocain nicht zu dringen. Auf der anderen Seite ist die Verwendung bei offenen Wunden nicht unbedenklich, weil hier die Resorption eine zu schnelle wäre. Dagegen ist Cocain das gegebene Anästhetikum für von Schleimhäuten umgebene Organe, daher auch seine Bevorzugung in der Rhinology und Urology. Cocain hat ein ausgezeichnetes Penetrationsvermögen in die lebende Zelle. Von der unverletzten Schleimhaut aus dringt es schnell tiefer und erreicht die sensiblen Nervelemente (Endapparate und Nervenleitung). Außer den schmerzempfindenden werden auch die Geschmacks-, Geruchs- und Tastnerven gelähmt, was für die operative Technik von Bedeutung ist (Reflexlosigkeit). Ähnlich wie Schleimhäute verhält sich die Froschhaut. Man kann diese Reflexlosigkeit daher leicht am Frosche demonstrieren, den man mit Strychnin

tetaniert und z. B. am Bein mit Cocainlösung bepinselt; durch Berühren dieser Stellen kann dann kein Krampf ausgelöst werden.

Wie schon angedeutet, kann man mit Cocainlösungen, die auch in die Nervenstämme einzudringen vermögen, die Nerven selbst lähmen und damit die Weiterleitung sensibler Reize auf größeren Gebieten ausschalten. Man verwendet dann, da man größere Flüssigkeitsmengen zu injizieren hat, sehr verdünnte Lösungen. Diese „Infiltrationsanästhesie“ (Schleich 1892) wird aber jetzt meist mit Novocain (unter Adrenalin-zusatz) ausgeführt. Bei der eigentlichen „Leitungsanästhesie“ erfolgt die Unterbrechung der Nervenleitung außerhalb des zu operierenden Gewebes. Man verwendet dann unter Injektion in die Nervenstämme selbst oder ihre nächste Umgebung geringe Mengen konzentrierter Lösungen. Auch hier hat das Novocain das Cocain verdrängt.

Die elektive Bevorzugung der sensiblen Nerven gegenüber den motorischen zeigt sich auch bei Injektionen von Cocainlösungen in den Lumbalsack. Die hier dorsal aus dem Rückenmark austretenden sensiblen Wurzeln werden früher, bzw. weit stärker gelähmt, wodurch eine Unempfindlichkeit der ganzen unteren Körperhälfte hervorgerufen werden kann (Lumbalanästhesie, L. Corning 1886, A. Bier 1899). Durch Diffusionsvorgänge kann aber das Anästhetikum zu den lebenswichtigen Zentren des verlängerten Marks oder zum Gehirn aufsteigen, weshalb man hier ebenfalls gänzlich zu den weniger giftigen Ersatzmitteln übergegangen ist. Das Tropicocain ist in diesem Zusammenhang genannt worden; außer diesem und dem Novocain wird hier besonders auch das Stovain verwendet.¹ Es genügen hier auch verdünntere Lösungen, weil das Anästhetikum aus dem Liquor cerebrospinalis ohne Hindernis in die scheidenlose Nervenwurzel eindringen kann.

Ein Bindeglied zwischen dem natürlichen Cocain und seinen synthetischen Ersatzmitteln für die chirurgische Lokalanästhesie bilden die aus dem natürlichen oder dem razemischen synthetischen Cocain gewinnbaren Stereoisomeren. Nach R. Gottlieb² ist dem natürlichen l-Cocain nunmehr auch für die Schleimhautanästhesie, für welche es wegen seiner unerreichten Eindringungsfähigkeit nicht zu ersetzen war, in dem oben schon genannten d- ψ -Cocain ein ernstlicher Rivale entstanden. Das d- ψ -Cocain wird als saures weinsaures Salz unter dem Namen Psicain in den Handel gebracht. Es soll noch größere Lipoidlöslichkeit zeigen, daher noch schneller als das Blättercocain anästhesieren, auch in geringerer Konzentration gleiche Wirkungen entfalten, andererseits bei subkutaner Injektion schneller abgebaut und damit entgiftet werden. Der

1) Über die Bevorzugung von Stovain gegenüber Tropicocain in der Lumbalanästhesie siehe z. B. R. B. Coleman, Brit. Med. Journ. 1925, I. 548.

2) R. Gottlieb, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 97. 113 (1923). — Zeitschr. f. physiol. Chem. 130. 374 (1923). — Münchn. mediz. Wochenschr. 1924, S. 850.

Abbau des Cocains findet wahrscheinlich in der Leber statt.¹ Daß dieser Abbau für die im Psikain vorliegende Form rascher vor sich gehen dürfte, zeigen auch die Versuche von E. Gruhn², der nach subkutaner Injektion bei Katzen am meisten vom natürlichen Cocain im Harn wiederfand (5—20 %), viel weniger vom d-Cocain bzw. d- ψ -Cocain (1—2 %). Bei intravenöser Injektion ist Psikain ebenso giftig wie l-Cocain. Das pharmakologische Verhalten ist im übrigen ähnlich, doch fehlt dem Psikain die sympathikotrope Wirkung; daher hat es keinen Einfluß auf die Pupille und die Blutgefäße, muß daher mit Adrenalin zusammen angewandt werden. Das salzsaure Salz ist im Wasser nur zu 5 % löslich, das neutrale weinsaure Salz kristallisiert nicht, weshalb im Psikain das saure Tartrat verwendet wurde; dieses löst sich bis zu 20 % und läßt sich ohne zu hydrolysieren auf 100—110° erhitzen, also auch sterilisieren. In Versuchen an Studenten fanden K. Beringer und K. Wilmanns³ nur beim natürlichen l-Cocain die euphorischen Erscheinungen, die zum habituellen Gebrauch verlocken.

Die Synthese der künstlichen Cocain-Ersatzmittel erfolgte auf Grund der Ermittlungen der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung, worüber deshalb zunächst einige Angaben folgen sollen.

Für das Zustandekommen der spezifischen Cocainwirkungen hat jeder der 3 Konstituenten des Moleküls, Ecgonin, Benzoesäure und Methylalkohol seinen erkannten Anteil. Der Einfluß der räumlichen Lagerung der Atomgruppen ist am Beispiel des auch praktisch interessanten d- ψ -Cocain eben beschrieben worden. Dieses Isomere (Psikain) ist sowohl durch die cis-trans-Isomerie, wie durch die optische Isomerie vom natürlichen Cocain verschieden. Pharmakologische Unterschiede sind aber auch innerhalb der optischen Antipoden beider Reihen, der normalen wie der Pseudoreihe, vorhanden. Nach R. Gottlieb (l. c.), der in der Lage war einheitliche Präparate zu untersuchen, verursacht d, l-Cocain bei subkutaner Injektion erst in doppelter Dosis Krämpfe und Tod wie das l-Cocain. An Mäusen und Katzen ist d-Cocain 5—10 mal weniger giftig. Auch an Fröschen erweist sich die d-Form weniger giftig, doch

1) Hatcher u. Eggleston, Journ. Pharm. and exp. Therap. 8. 385 (1916). — 13. 433 (1919). — Über die Ausscheidung und den Nachweis im Harn s. a. M. Walrand, Journ. Pharm. de Belg. 6. 701 (1924).

2) E. Gruhn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 106. 115 (1925).

3) K. Beringer u. K. Wilmanns. Münchn. mediz. Wochschr. 1924. S. 852. — Über Psikain in der Urologie s. F. Völcker, ebd. 1924, S. 851. Siehe ferner K. Brodt u. W. Kummel, ebd. 1924, S. 851. — O. Graf, ebd. 1924, 1433. — K. Lutz, Deutsch. mediz. Wochschr. 51. 440 (1925). — S. Ishibashi, Folia japon. pharmak. 2. 192 (1926). — W. Wagner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 109. 64 (1925). — Björkman, Stig, Wiberg u. Santesson, Skand. Arch. f. Physiol. 47. 145 (1926). — Nach J. A. Capland ist Psikain nicht weniger toxisch als Cocain und zeigt keine Vorteile vor diesem (Brit. Med. Journ. 1925, S. 9.) — Siehe auch E. Watson-Williams, ebd. 1925, S. 11.

treten nach 24—36 Stunden strychninartige Krämpfe auf, die wahrscheinlich auf die Wirkung des Spaltungsproduktes Benzoylcegonin zurückzuführen sind. Ebenso wie Psikain ist es bei intravenöser Injektion gleich giftig wie die natürliche Form. Nach Gottlieb dürften beide, d- und d- ψ -Cocain, im Organismus von optisch aktiven Substanzen des Organismus, vermutlich Fermenten, rascher abgebaut werden und daher auch das Zentralnervensystem mehr oder weniger verändert erreichen.

Das Ecgonin ist wenig giftig; es bewirkt in großen Dosen Muskellähmung, aber keine Anästhesie. Dagegen ist es Träger der spezifischen Leberdegeneration (Kaninchen, P. Ehrlich). Auch der Methylester des Ecgonins hat keine anästhetische Wirkung. Diese ist an die Gegenwart der Benzoesäure gebunden, die von keiner anderen Säure hinreichend ersetzt werden kann. Das hat man sich für die Synthese von Cocainersatzmitteln zunutze gemacht. Durch Benzoylierung kann man übrigens auch bei natürlichen Alkaloiden lokalanästhetische Effekte herbeiführen.¹ Ester des Ecgonins mit aliphatischen Säuren sind ganz unwirksam; die Cocainnebenbasen, die andere Säureradikale enthalten, werden durch Austausch dieser mit Benzoesäure in der anästhetischen Wirkung verstärkt.

Das Benzoylcegonin ist aber selbst nur wenig wirksam, ähnlich andern Alkaloiden mit freien Carboxylgruppen. Die volle Cocainwirkung ist erst durch den Verschluß der Carboxylgruppe zu erreichen, wobei es ohne Bedeutung ist, ob dies durch die Methylgruppe, wie im natürlichen Alkaloid oder durch höhere Alkohole geschieht; die homologen Cocaine, die künstlich erhalten werden, Cocaäthylin, Cocapropylin haben aber kein besonderes Interesse.

Die weit fester gebundene Methylgruppe am Stickstoffatom des Ecgoninmoleküls kann durch vorsichtige Oxydation entfernt werden. Man kommt dann zum Nor-Cocain, das sowohl in seiner anästhesierenden, als allgemeinen Giftwirkung gegenüber dem Cocain verstärkt erscheint. Vermehrt man hingegen die Zahl der Methylgruppen am Stickstoff, so gelangt man zu der quaternären Cocainbase, die nach Art aller Ammoniumbasen curareartig wirkt; es ist hier die sonst elektiv erhöhte Beeinflussung der sensiblen Nerven zugunsten der motorischen vermindert. Im Cocain selbst ist der Einfluß auf motorische Elemente zwar auch vorhanden, tritt aber zurück.²

1) Andererseits sind solche Teilwirkungen, die man verschiedentlich bei natürlichen Alkaloiden konstatierte, so beim Chinin (und Hydrochinin), Morphin, anderen Opiumalkaloiden, Yohimbin, nicht notwendig an das Vorhandensein von Benzoylresten

2) Kochs, Zentralbl. f. klin. Mediz. 7. 793 (1886). — Dixon, Journ. of Physiol. 32. 87 (1905). — Bei den synthetischen Ersatzmitteln ist die elektive Wirkung weniger ausgesprochen. So hat nach Santesson (1906) Stovain sogar stark lähmenden Einfluß auf die motorischen Nerven.

Die Fähigkeit, lokale Anästhesie zu erzeugen, ist also vornehmlich den basischen Estern der Benzoesäure eigen. Von diesem Gesichtspunkte aus sind die synthetischen Arbeiten über Cocainersatzmittel zu verstehen. Daß eine solche Kombination von Piperidin- und Pyrrolidinringen, wie sie im Egonin und Tropin (Tropacocain) nachgewiesen wurde, nicht unbedingt erforderlich sei, wurde bald erkannt. Durch Einwirkung von Ammoniak auf Aceton entsteht das Triacetonamin, ein Piperidinderivat, von dem sich eine Oxycarbonsäure ableitet, deren benzoylierter Methyl-ester das Eukain A bildet. Noch heute behauptet sich eine verwandte Verbindung, das Trimethyl-benzoyl-oxypiperidin, das als Lactat (Eukain B) verwendet wird. Auch analog substituierte Pyrrolidinderivate zeigten verwandte physiologische Eigenschaften. Schließlich fand man, daß basische Gruppen überhaupt entbehrlich sind. Selbst der einfache Methyl-ester der Benzoesäure zeigt ein ausgesprochenes, wenn auch nicht starkes Anästhesievermögen und später hat D. Macht¹ den Benzylalkohol als fast ungiftiges Lokalanästhetikum empfohlen.

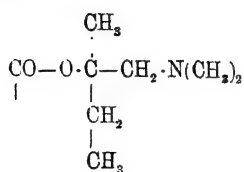
Die praktisch dauernd bewährten Cocainersatzmittel sind indessen ausschließlich insofern alkaloidartige Verbindungen, als sie entweder Aminoderivate substituierter Benzoesäuren, Aminoalkohol-Ester von Benzoesäuren oder schließlich beides gleichzeitig darstellen. Kurz erwähnt seien einige auch praktisch erprobte Lokalanästhetika, die konstitutionell nicht zu den Benzoesäurederivaten gehören, wie Acoïn (Di-p-anisyl-mono-p-phenetylguanidin), Holocain (p-Diäthyl-oxyäthenyl-diphenyldiamidin), Diocain, das entsprechende Diallylderivat.

Zu den Aminobenzoesäuren gehören Orthoform und Orthoform neu, Anästhesin, Propäsin, Subcutin, Nirvanin, Cykloform.

Zu den Aminoalkohol-(Alkamin-)Eestern von Benzoesäuren: Stovain und Alypin (ferner die Eukaine und die Cocaine selbst).

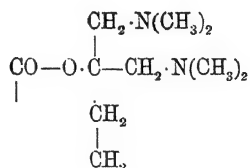
Zu beiden gleichzeitig, Novocain und Tutocain.

Die bevorzugtesten dieser Präparate entsprechen den folgenden Strukturbildern:



Stovain

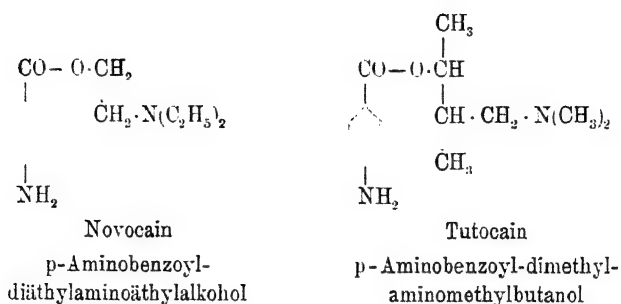
Benzoyl-dimethylamino-
dimethyläthyl-carbinol



Alypin

Benzoyl-tetramethylamino-
dimethyläthyl-carbinol

1) D. Macht, Journ. Pharm. and exp. Therap. 11. 263 (1918). — 14. 323 (1920).
— 16. 61 (1920).



Orthoform ist p-Amino-m-Oxybenzoesäure-methylester; Orthoform neu p-Oxy-m-Aminobenzoesäure-methylester. Es wird als Streupulver bei offenen Wunden, wo der Nerv bloß liegt, verwendet. Es ist seiner schweren Löslichkeit und reizenden Eigenschaften wegen zu Injektionen nicht verwendbar. Die geringe Löslichkeit hat aber bei Wunden den Vorteil, daß die Resorption nur sehr langsam erfolgt, der schmerzstillende Einfluß daher stundenlang anhalten kann. Ganz ähnlich wirkt Anästhesin, das ist der Äthylester der p-Aminobenzoesäure, Propäsin und Cykloform, die entsprechenden Propyl- und Isobutylester. Das Nirvanin, das N-Diäthylglykokollderivat des p-Amino-o-oxybenzoesäure-methylesters, also ein Abkömmling einer substituierten Salicylsäure, konnte sich nicht behaupten, da es zwar besser löslich ist, bei schwachem anästhetischem Vermögen aber Reizwirkungen zeigt.

Stovain und Alypin werden noch viel verwendet. Sie erzeugen wie Eucain B Hyperämie und werden daher nicht (Stovain) oder selten (Alypin) mit Adrenalin kombiniert. Alypin ist durch den Eintritt einer zweiten Dimethylamingrouppe stärker basisch als Stovain und bildet neutrale salzsaure Salze. Die meisten dieser Lokalanästhetika werden wie das Cocain in Form der Chlorhydrate benutzt. Stovain wurde viel in der Lumbalanästhesie verwendet. Für die gewöhnliche Lokalanästhesie ist es zu reizend. Alypin wird von manchen Ophthalmologen vorgezogen. Im allgemeinen wird seit längerer Zeit das Novocain (Procain) allen andern Cocainersatzmitteln vorgezogen. Gute Löslichkeit, geringe Toxizität und Reizwirkung, starkes Anästhesievermögen machen Novocain für alle Arten der chirurgischen Lokalanästhesie geeignet. Bei intravenöser Gabe ist es allerdings auch ziemlich giftig, erzeugt Krämpfe. Mit Adrenalin sehr gut vereinbar. Die anästhesierende Wirkung ist flüchtiger als jene des Cocains, auf Schleimhäuten ist es zu schwach. Für manche Zwecke wird daher Novocain neben Cocain, meist zusammen mit Adrenalin gebraucht. Das seit kurzem vielfach empfohlene Tutocain¹

1) W. Schulemann, Klin. Wochenschr. 1924, S. 676. — H. Steichele, Münchn. med. Wochenschr. 1924, S. 1506; 1926, S. 1948. — C. Flechtenmacher, ebd. 1926, S. 1934. — O. Winterstein, Schweiz. med. Wochenschr. 1925, S. 844 — u. a.

soll dies entbehrlich machen, da es neben einer länger anhaltenden Anästhesie und noch weiter verminderter Giftigkeit gegenüber Novocain gleichzeitig auch starke Oberflächenanästhesie erzeugt. Tutocain zeigt eine geringe gefäßerweiternde Wirkung, die aber durch Adrenalin korrigiert werden kann.

Copeland¹ fand im Tierexperiment (Kaninchen) Tutocain eher giftiger als Novocain. Jedenfalls sind auch Novocain und Tutocain nicht ganz harmlos. Unglücksfälle mit beiden sind verschiedentlich beschrieben worden. Nach Düttmann² sollen keine stärkeren Konzentrationen als 0,25 %ige Tutocain-Lösungen und diese stets mit Adrenalin verwendet werden.

Im Zusammenhang mit der Besprechung der lokalanästhetischen Wirkung der Cocaine und der synthetischen Ersatzmittel sind wiederholt auch andere pharmakologische Eigenschaften berührt worden. Diese sollen hier nun übersichtlich dargestellt und ergänzt werden.

Cocain ist ein markantes Beispiel für das den meisten alkaloidischen Tiergiften fehlende oder nur schwach ausgebildete antiseptische Vermögen. Die Lösungen verpilzen leicht und die Sterilisation kann mit einer partiellen Verseifung einhergehen. Dieser Nachteil kommt den ebengenannten künstlichen Ersatzmitteln nicht zu. Nach M. Hotz³ wird Cocain durch *B. pyoceaneus* und *B. mesentericus* zu Benzoyllecgonin verseift, das nur langsam weiter zu Ecgonin und Benzoësäure gespalten wird. Fäulnisbakterien bauen dagegen sofort zu Ecgonin ab, das weder durch diese, noch durch Schimmelpilze weiter angegriffen wird. Bei Düngungsversuchen (Tabak, Besenginster) wird Cocain durch die Bodenbakterien zerstört.⁴

„Das Wahrscheinlichste ist, daß Cocain auf alle lebenden Elemente zunächst erregend oder erregbarkeitssteigernd wirkt. Dies erste Stadium kann indeß leicht übersehen werden, weil es oft kurz und wenig ausgesprochen ist und nur in Erscheinung tritt, wenn man mit sehr kleinen Dosen resp. verdünnten Lösungen arbeitet. Bei Anwendung starker Lösungen sind die Lähmungssymptome scheinbar allein herrschend.“⁵

Je höher man in der Tierreihe aufsteigt, desto deutlicher wird mit der Differenzierung der funktionell verschiedenen Gewebe die spezifische Nervenwirkung, die im Gegensatz zu jener der meisten andern Alkaloidgifte das gesamte Nervensystem, wenn auch in ungleichem Grade erfaßt.

1) A. J. Copeland, Brit. Med. Journ. 1924. II. S. 41.

2) G. Düttmann, Münchn. med. Wochenschr. 1926. S. 1885. — Klin. Wochenschr. 1924, S. 1401. — S. a. M. Tschubull, Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. 195.

3) M. Hotz, Dissertation, Zürich 1922. — Zum Teil nach Versuchen von A. Weinhausen. — S. a. E. Winterstein, Schweiz. Apoth. Ztg. 57. 133 (1919).

4) P. Lavialle, Bull. Scienc. Pharmac. 30. 321 (1923).

5) E. Poulssoin in A. Heffters Handb. d. experim. Pharmak. II. 1. 107 (1920). Siehe dort auch über die Wirkung auf Bakterien, Amöben, niedere Tiere.

Während meist die zentralen Wirkungen im Vordergrunde stehen, sind hier gerade die lokalen von Bedeutung.

Über die lokale anästhesierende Wirkung im allgemeinen und soweit sie von praktischem Interesse ist, wurde oben ausführlich berichtet. Die Anästhesie der Nervenendigungen dauert so lange, als sie von der Cocainlösung umspielt werden, d. h. etwa 10—15 Minuten und ist um so kürzer, je blutreicher die betreffende Stelle ist. Die Lähmung erstreckt sich auch auf die spezifischen Sinnesnerven. So wird durch Bepinseln der Nasen- und Mundhöhle die Geruchsempfindung bzw. die Empfindung für süß und bitter aufgehoben, während für sauer und salzig nur teilweise Sensibilitätsverlust besteht. Von der Aufhebung der Schluckreflexe macht man bei Kehlkopfoperationen Gebrauch. Bei per oraler Einnahme wird die Empfindlichkeit der Magenschleimhaut herabgesetzt und das Hungergefühl betäubt.

Cocain wurde auch zur Herabminderung von Magenschmerzen, sowie des Brechreizes empfohlen.

Von den sympathikotonischen Wirkungen sind die Kontraktion der Blutgefäße und die Mydriasis schon erwähnt worden. Letztere wird durch die Erregung des Dilatators der Pupille hervorgerufen; sie ist nicht vollständig, kann aber durch Atropin fast vollkommen gemacht werden, während die parasympathischen Reizgifte (Physostigmin, Pilocarpin) ihr entgegenwirken. Auf Sympathikusreizung beruht auch die Erweiterung der Lidspalte und das Hervortreten des Augapfels (Exophthalmus). Das Auge reagiert noch auf starke Lichteindrücke, das Akkomodationsvermögen wird nur wenig verringert, der intraokuläre Druck vermindert. Die Erscheinungen sind also wesentlich von der Mydriasis nach Atropin verschieden. Infolge der Verengung der Vasokonstrictoren des Auges wird die Ernährung der Hornhaut gestört; sie verliert ihren Glanz, wird völlig unempfindlich, ebenso die Conjunctiva. Die nur wenige Stunden anhaltende Mydriasis, die Anämie und Anästhesie sind es, die das Cocain zu einem so geschätzten Mittel in der Augenheilkunde gemacht hatten.

Während Cocain und Adrenalin synergistisch auf die Blutgefäße wirken, besteht ein spezifischer Antagonismus gegenüber p-Oxyphenyläthylamin, das nach unterschwelligen Cocaindosen keine Blutdrucksteigerung (Hund, Katze) mehr bewirkt.¹ In Versuchen an Katzen wurde mit dem im allgemeinen Sympathikus-lähmenden Ergotamin eine Erhöhung der Toxizität nachfolgender, intravenöser Cocaingaben beobachtet.² Vielleicht hängt die Überempfindlichkeit mancher Menschen gegenüber Cocain mit Vagotonie und Sympathikuslähmung zusammen.² Normaler-

1) M. L. Tainter u. H. A. Shoemaker, Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **35**. 552 (1926). — M. L. Tainter u. Chang, Journ. Pharm. and exp. Therap. **30**. 193 (1927).

2) E. L. Backman u. H. Rydin, Compt. rend. Soc. de Biol. **95**. 1048, 1050 (1926).

weise bewirkt Cocain als Reizmittel der sympathischen Acceleransendigungen des Herzens Pulsbeschleunigung.

Nach seiner Resorption übt Cocain sehr eigentümliche und mannigfaltige Wirkungen aus. Sie lassen sich nicht gut einheitlich beschreiben, da sie von der Art der Applikation, Konzentration, individuellen Einstellungen, der Vorgeschichte (Giftresistenz, Gewöhnung), natürlich auch stark von der Dosierung abhängen.

Beim Menschen sind die psychischen Exaltationen stärker als bei allen Versuchstieren ausgeprägt und durch die große Verbreitung des Cocainismus in allen Variationen gut studiert. Als allgemeine Symptome folgen sich in der Regel: Erregung der motorischen Hirnsphäre, Unruhe, Bewegungsdrang, Konvulsionen, epileptiforme Krämpfe; Koordinationsstörungen, Zwangsbewegungen, Herzklopfen, rasche Atmung (Medulla!), Gefäßkontraktion, Augensymptome (Sympathikus!), erhöhte Reflexerregbarkeit, spinale Krämpfe. „Wird die Vergiftung fortgesetzt, so zeigen sich in der gleichen Reihenfolge wie die geschilderten Erregungszustände Lähmungserscheinungen. Sind diese hochgradig und erreichen sie das verlängerte Mark, so tritt Tod durch Lähmung des Atmungszentrums ein. Immerhin ist hierbei darauf hinzuweisen, daß das Stadium der Erregung und Lähmung nicht so scharf auseinandergehalten werden kann, wie es die schematische Darstellung vermuten läßt, sondern das vielfache Übergänge bestehen. Durch diese Kombination gleichzeitiger Erregungs- und Lähmungszustände bietet die Cocainvergiftung besonders bei großen Dosen, ein sehr kompliziertes Bild“. (H. W. Maier). Bei Kaltblütlern überwiegen die Lähmungen, während Exaltationen und Krämpfe weit zurückstehen.

Einige Hundertstel Gramm erzeugen eine von den meisten Menschen angenehm empfundene Erregung und ein Gefühl des Wohlbefindens. Dies zusammen mit der schon erklärten Betäubung des Hungergefühls und der Erleichterung der Muskelarbeit sind die Hauptfaktoren, die zum Cocakauen in Südamerika geführt haben dürften. Der Einfluß auf den Muskel geschieht nicht direkt, vielmehr handelt es sich ebenfalls um eine zentrale Wirkung, die insbesondere dem ermüdeten willkürlichen Muskel und nur bei allmählicher Resorption zugute kommt. (U. Mosso 1890, W. Koch 1894).

Cocain gehört zu denjenigen chemisch definierten Stoffen, die die Körpertemperatur erhöhen, also ein toxisches Fieber erzeugen können. Diese Erscheinung kann besonders bei Versuchstieren schnell und in hohem Maße herbeigeführt werden. Hunde und Pferde erhöhen z. B. ihre Temperatur um 3°. Das Cocainfieber hat sehr wahrscheinlich nicht zentralen Ursprung, sondern hängt mit der Einwirkung auf Sympathikuszentren zusammen, wie es bei dem ebenso stark temperatursteigernden β -Tetrahydronaphthylamin der Fall ist.

Die Temperaturerhöhung ist nicht durch die Krämpfe bedingt, sondern geht diesen voraus. Das Auftreten von Konvulsionen ist bereits ein bedrohliches Zeichen einer akuten Vergiftung, die aber auch bei der therapeutischen Anwendung mitunter vorkommt. Außer der individuellen Disposition spielt auch die Konzentration hier eine wichtige Rolle. Konzentrierte Lösungen werden offenbar nicht schnell genug entgiftet und sind ungleich gefährlicher als verdünnte bei gleicher zugeführter Alkaloidmenge.

Die tödliche Dosis wird sehr ungleich angegeben. Für den Menschen liegt sie meist bei 1—1,2 g, doch sind schon tödliche Vergiftungen mit dem zehnten Teil davon und noch weniger bekannt geworden. Bei den älteren Tierversuchen ist die Konzentration der Lösungen oft nicht angegeben. Auch die Art der Injektion ist von großem Einfluß. Subcutan wird mehr vertragen. Bei gleichen Versuchsbedingungen, womöglich intravenöser Injektion gleich konzentrierter Lösungen, dürfte man zu ziemlich ähnlichen Werten gelangen. Für die Katze gibt Hamilton¹ als mittlere letale Dosis 0,01 g pro kg (intravenös) an; subcutan 0,06 g; für das Meerschweinchen subcutan 0,05 g, frühere Forscher 0,02—0,04 g (Aducco 1894), 0,08 g (Pouchet, Lewin), 0,25 (Maurel).

Als Gegenmittel wurden früher empfohlen: Chloral (Mosso) Atropin (Skinner), besonders gegen die Konvulsionen; Amylnitrit gegen die Gefäßkontraktion, ferner Scopolamin, Morphin, auch Äther. Die letzteren sind wegen der Gefahr, die Atemlähmung dadurch noch zu befördern, eher kontraindiziert. Dagegen hat man sowohl im Tierversuch², wie in der Praxis³ sehr gute Erfolge mit den Schlafmitteln der Barbitursäurereihe gesehen. So kann Veronal, Somnifen auch prophylaktisch, besonders in der Laryngologie empfohlen werden; bei schon ausgebrochenen Krämpfen insbesondere das auch intravenös zu verabreichende Somnifen. Bei starker Sympathikusreizung hat K. Mayer⁴ intravenöse Chlorcalciuminjektionen empfohlen.

Der Cocainismus.⁵ Zu denjenigen, die auf Grund experimenteller Arbeiten zu einer Empfehlung des Cocains kamen, gehörte auch als junger Assistenzarzt der spätere Begründer der Psychoanalyse, Sigmund Freud.

1) H. C. Hamilton, Journ. of laborat. and clin. med. **11**. 1082, 1086 (1926).

2) A. Hofvendahl, Bioch. Zeitschr. **117**. 55 (1921). — Monatschr. f. Ohrenheilkunde usw. **55**. 887 (1921). — A. J. Tatum, A. J. Atkinson u. K. H. Collins, Journ. Amer. Med. Assoc. **84**. 1177 (1925).

3) J. Leshure, ebd. **88**. 168 (1927).

4) K. Mayer, Zeitschr. f. Ohrenheilkunde **82**. 42 (1922). — F. Fabry, Münchn. med. Wochschr. **69**. 969 (1922).

5) Von neuerer Literatur siehe H. W. Maier, Der Kokainismus. 1926. — E. Joël u. F. Fränkel, Der Cocainismus. 1924. — V. Cyril u. Berger, La „Coco“, poison moderne. 1924. — V. Heinemann, Dissertation, Zürich 1922. — P. Wolfer, Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 27. — Courtois-Suffit u. Giroux, La Cocaine. 1918.

Er hat sich dann doch wohl bald von der Gefährlichkeit des Cocains überzeugt. „Seine Veröffentlichung vom Jahre 1884¹ machte aber damals großes Aufsehen und bewirkte wohl, gemeinsam mit der Einführung des Cocains in der Ophthalmologie durch Koller, daß dieses nun auch als angebliches therapeutisches Mittel in einem Teil der deutschen Psychiatrie, anschließend an die damals schon weiter zurückliegenden Versuche in Nordamerika, Eingang fand.“ (H. W. Maier.)

Dem Cocain erstanden damals in fast allen Ländern kritiklose Befürworter. Gleichzeitig mehrten sich aber auch die Stimmen, die insbesondere vor der Behandlung des Morphinismus mit Cocain warnten. Besondere Verdienste erwarb sich hier Albr. Erlénmeyer (1885). Er konnte unter anderem auch nachweisen, daß die bei der Cocainbehandlung auftretenden Psychosen nicht der Morphinentziehung zuzuschreiben sind, sondern toxische Cocainwirkungen darstellen. Einen Cocainismus gab es damals in den Kulturländern fast nur in Gemeinschaft und als in Wahrheit bösartigste Form des Morphinismus. Die schlimmsten Seiten des Cocainismus traten aber gerade durch diese Paarung nicht so in Erscheinung. Der Morphinismus bedingt durch die narkotischen Eigenschaften des Alkaloids ein stumpfes, sich abschließendes, ungeselliges, für die Umgebung aber auch ungefährliches Wesen, während die erregende Cocainwirkung an und für sich zum Aggressiven leitet. Nachdem man sich in der Ärztenwelt endgültig von diesen Versuchen der Heilung des Morphinismus durch das Cocain abgewandt hatte, konnte von Cocainismus nur insofern noch die Rede sein, als vereinzelt Leute, meist nach der therapeutischen Anwendung des Alkaloids, in eine Angewöhnung an dasselbe verfielen. So lange das Mittel in solchen Fällen injiziert wurde, wie es zumeist geschah, blieb die Umgebung des Süchtigen unbeeinflusst, der Cocainismus wurde zu keinem sozialen Übel.

In den ersten Jahren des neuen Jahrhunderts begann man in Nordamerika besonders unter den Negern das Cocain per oral zu nehmen und zu schnupfen. Diese Unsitte verbreitete sich allmählich auch in andern Ländern, nötigte vor Ausbruch des Weltkriegs schon zum Aufsehen und Gegenmaßnahmen, um sich dann explosionsartig auszubreiten.

Die ersten Cocaingaben werden meist eher unangenehm empfunden, dann aber tritt eine eigenartige Euphorie auf. Geistige und körperliche Leistungen können erhöht werden. Das assoziative Denken wird beschleunigt; wenn die Aufmerksamkeit festgehalten werden kann, wird auch geistige Arbeit erleichtert. Auch die Sicherheit der Körperbewegungen wird vermehrt; die motorische Erregung erhöht die Kraft. Erregte Cocaino-

1) S. Freud, Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1884. — Vermehrt. Separatdruck 1885. — Wiener mediz. Wochenschr. 35. 129 (1885).

manen können daher, insbesondere bei ihrer moralischen Hemmungslosigkeit recht gefährlich werden.

Das Nachlassen der Giftwirkung ist mit unangenehm empfundenen Sensationen, Ängstlichkeit verbunden, die bei willensschwachen Menschen zu neuer Cocainisierung Veranlassung gibt. Der moderne Cocainist hat das Bedürfnis, in Gesellschaft seinesgleichen sich der Sucht hinzugeben. Er steckt andere förmlich an. Vielfach fehlt es ihm bald an den Mitteln, sich das Gift zu verschaffen, was ihm oft dadurch wieder gelingt, daß er selbst zum Schleichhändler wird und damit schon aus Existenzgründen zur Ansteckung anderer mithilft. Dem Cocainismus können allerdings sowohl Männer wie Frauen aller Gesellschaftskreise verfallen. In der Mehrzahl sind es aber doch Haltlose, psychisch Belastete oder moralisch Defekte. Nicht wenige werden kriminell. Der Erregungszustand verscheucht das normale Schlafbedürfnis; dies ist aber nur ein physiologischer, neben vielen andern Gründen, die die Cocainisten besonders in Nachtlokalen zusammenkommen lassen. Sehr eigenartig ist auch der Einfluß auf das Geschlechtsleben. Bei der Frau ist die sexuelle Ansprechbarkeit erhöht, beim Manne die Potenz herabgesetzt. Ob der Geschlechtstrieb wirklich infolge der Cocainomanie umgekehrt wird, wie manche angeben, oder mehr äußere Ursachen gerade Homosexuelle dem Cocainismus zuführen, scheint nicht genügend abgeklärt. Nach Aschaffenburg¹ soll es sich weniger um eine Änderung des Geschlechtstribs, als um eine Erweiterung der Reizzonen handeln. Erotische Halluzinationen sind nicht selten. Die gesteigerte Libido führt auch zu sexuellen Orgien mit verschiedensten Perversitäten. Während das Hungergefühl betäubt ist, wird meist starker Durst empfunden, der vielfach zu alkoholischen Exzessen führt, während schon durch das Milieu der Alkoholismus zum Mithelfer der Verführung wird. Mit dem Alkoholismus hat der Cocainismus das Gemeinsame (im Gegensatz zum Morphinismus), daß das Absetzen des Giftes ohne Gefahr für den Süchtigen ist, woraus sich die Forderung ergibt, bei Entwöhnungskuren sogleich und vollständig das Gift zu entziehen und auf die Klagen des Patienten nicht Wert zu legen.

Der Cocainrausch ist mit Halluzinationen verbunden, vorwiegend optischer (farbiger) Art, die Angst, Verfolgungsfurcht zum Gegenstand haben. Durch Täuschungen des Gefühls werden kleine Tiere zu tasten geglaubt („Cocaintiere“). Beim Alkoholwahnsinn stehen die Gehörshalluzinationen im Vordergrund. Gleichzeitiger Alkohol- und Cocainrausch muß nicht, besonders wenn die Cocaindosen nicht zu hoch waren, zu einer erhöhten Störung führen, da das Cocain ähnlich dem ebenfalls zentral erregenden Caffein der Großhirnwirkung des Alkohols entgegengesetzt gerichtet ist. Beim kombinierten Rausch wird man die Cocain-

1) G. Aschaffenburg, Deutsche mediz. Wochenschr. 51. 55 (1925).

zufuhr vornehmlich am Auge erkennen (Exophthalmus, Mydriasis). Ähnlich wie beim Alkoholismus unterscheidet man mehrere Krankheitsformen. H. W. Maier beschreibt die folgenden:

Akuter Cocainismus; chronischer Cocainismus und zwar Cocainsucht ohne und mit Dauerschädigungen, sowie periodischer Cocainismus, entsprechend der Dipsomanie der Säufer; subakute Cocaindelirien mit ebenfalls drei Untergruppen: euphorisch-halluzinatorisches, ängstlich-paranoides und oneroides Syndrom; schließlich Cocainwahnsinn, Korsakowsche Cocainpsychose und Cocainparalyse.

Körperliche Ursachen der Cocaingewöhnung sind ungenügend studiert. Eine vermehrte Zerstörungsfähigkeit für das Gift ist nicht sichergestellt. Im Tierversuch konnte keine Gewöhnung im Sinne erhöhter Toleranz nachgewiesen werden, vielmehr das Gegenteil, zunehmende Empfindlichkeit. Der Mensch scheint also hier eine Sonderstellung einzunehmen. Viele Cocainisten kommen zu recht hohen täglichen Dosen, von mehreren Gramm. Durch die Art der Einnahme, die nur eine allmähliche Resorption bedingt und die verhältnismäßig schnelle Hydrolyse zu sehr wirkungsschwachen Abbauprodukten auch beim Ungewohnten, ist die Verfolgung der erworbenen Giftfestigkeit schwierig. Die Cocainschnupfer nehmen manchmal auch nur einen Teil des Cocains wirklich ein, verschmieren im Gesicht einen Teil, der nicht resorbiert wird. Viel Cocain wird auch gefälscht, gestreckt, wodurch ebenfalls die verbrauchte Cocainmenge höher erscheint, als sie ist. Tödliche Vergiftungen von Cocainisten sprechen ebenfalls dafür, daß eine Gewöhnung in der Art, wie sie bei der Morphinomanie bekannt ist, in der Regel nicht besteht. Doch sind zahlreiche Fälle außerordentlicher Toleranz beschrieben worden, so jener eines 14-jährigen Jungen, der sich täglich 4 g Cocain injizierte (Haupt 1886), eines Arztes, der täglich bis zu 12 g per os nahm (Sollier 1911).

Über die Folgen des Cocainismus der Blätterkauer siehe in der Einleitung zu diesem Abschnitt.

In den Kulturländern wird der Cocainismus jetzt energisch, aber bisher ohne besonderen Erfolg bekämpft. Die internationale Opiumkonvention umfaßt ausdrücklich neben Opium, Morphin, Heroin, auch Cocain. Die Gesetze und Verordnungen über Herstellung, Einfuhr, Verkauf und Ausfuhr beziehen sich auf alle pharmazeutischen Zubereitungen, die mehr als 0,1 % Cocain enthalten. Es ist vorgesehen, daß sich diese Verordnungen auch auf jedes neue Derivat des Cocains erstrecken, „das nach dem Ergebnis allgemein anerkannter wissenschaftlicher Untersuchungen zu ähnlichem Mißbrauch Anlaß geben und die gleichen schädlichen Wirkungen zur Folge haben kann“.

Alkaloide des Tabaks. — Nicotin

Geschichte¹. Das Nicotin leitet seinen Namen von Jean Nicot, Sieur de Villemain, ab, der als französischer Gesandte in Portugal im Jahre 1560 Samen der Tabakpflanze von Portugal nach Paris sandte. Die Pflanze hätte eigentlich *Thevetia* heißen sollen, da Thevet Nicotianasamen schon 1558 aus Brasilien nach Europa gebracht hatte². Aber trotz der Proteste Thevets war es Nicots Name, der „in aller Munde“ kam. Nicot verstand es, Katharina von Medici für den Tabak zu interessieren, der zunächst als Heilmittel verwendet wurde.

Die Spanier unter Kolumbus fanden bei den Eingeborenen Amerikas die Sitte des Rauchens, aber auch des Kauens und Schnupfens vor. Der Name Tabak stammt von *tabago*, einem röhrenartigen Instrument, aus welchem die Eingeborenen der Antillen die Blätter rauchten. Das Kauen des Tabaks hat sich bis heute fast nur bei Seeleuten erhalten. Das Schnupfen war besonders im 18. Jahrhundert und bis tief ins 19. Jahrhundert eine wohlgeleitene Sitte. Dagegen war das Rauchen lange vielerorts verpönt. In Preußen wurde das Rauchverbot auf den Straßen erst im Revolutionsjahr 1848 aufgehoben.

Nach Deutschland waren die ersten Tabakblättar 1565 durch den Augsburger Stadtphysikus Adolf Occo aus Frankreich gebracht worden. Sie wurden als Wunderkraut (*herba sana sancta*) von den Ärzten gepriesen und für viele Krankheiten und Gebrechen als Heilmittel angewandt. Die Sitte des Rauchens kam dann von England auch nach Deutschland, aber erst reichlich ein halbes Jahrhundert später, und zwar durch die dem „Winterkönig“ Friedrich V. von der Pfalz gesandten englischen Hilfstruppen. Während des 30 jährigen Krieges verbreitete sich dann die Tabakspfeife über ganz Deutschland. Die Zigarre wurde ebenfalls durch fremdländisches Kriegsvolk in Deutschland populär, nämlich während der Napoleonischen Feldzüge, nachdem die spanischen Soldaten der französischen Armee sie in dieser bekannt gemacht hatten. In der Türkei wurde der Tabak am Anfang des 17. Jahrhunderts bekannt und behielt auch hier trotz Verboten seine Herrschaft. Nach einem Ausspruch Moltkes war es der Tabak, der das turbulente türkische Eroberervolk zu einer ruhigen Nation machte.

1) Tiedemann, Geschichte des Tabaks und ähnlicher Genußmittel. 1854. O. Comes, Histoire, Geographie, Statistique du Tabac. 1900. — A. Tschirch, Handb. d. Pharmakognosie III. 245. (1923). — Bibliographie: W. Bragge, Bibliotheca Nicotiana 1880 (unvollständig). — A. Oppel, Der Tabak in dem Wirtschaftsleben u. d. Sittengeschichte d. Völker. 1890.

2) Früher schon hatten Ramon Pane (1518), Cortez, Oviedo (1525) Tabaksamen nach Europa gebracht, die aber nicht beachtet wurden. Zu Anfang der 60er Jahre des 16. Jahrhunderts wurden in Europa die ersten Tabakpflanzen gezogen, die zunächst Zierpflanzen blieben. Nach dem Franziskanermönch Thevet wurden später die südamerikanische Apocynaceae *Thevetia* und ihre toxischen Glukoside (*Thevetin*, *Thevetosin*) benannt.

(Gegenwart!). Die Sitte des Tabakrauchens ist heute auf der ganzen Welt und sozusagen bei allen Völkern verbreitet. Sie hat unter der Herrschaft der Mode in den letzten Jahren noch wesentlich zugenommen. Amerika steht noch immer an der Spitze der Produktion mit etwa 400 000 t Tabak (Virginia-, Kentucky-, Havanna- und Brasil-tabak). Nicht viel geringer ist die Produktion Asiens (Vorderindien, Java, Sumatra, Persien). Auch die europäische Produktion (Rußland, Balkan, Ungarn) ist bedeutend, ca. 250 000 t. Die Weltproduktion dürfte schon seit einer Reihe von Jahren 1 Million Tonnen überschritten haben. Die Tabakindustrie beschäftigt allein in Deutschland und den Vereinigten Staaten vor dem Kriege über 250 000 Arbeiter. Bei einem durchschnittlichen Gehalt von 2% Nicotin beträgt die jährliche Produktion an Nicotin also etwa 20 000 t. Da die tödliche Dosis für den ungewohnten Menschen mit etwa 30—50 mg angenommen werden kann, so würde die jährliche Produktion reichen, um ca. 1000 Milliarden solcher Menschen zu töten. Das Nicotin wird zum größten Teil in Form des Rauchtabaks ausgenützt, doch spielen eine Reihe von Umständen mit, daß nur ein Bruchteil dieser großen Produktion tatsächlich aufgenommen und resorbiert wird. Auch dieser Bruchteil verteilt sich auf ungezählte Millionen Raucher, die durch Gewöhnung gegen die akute Intoxikation mehr oder weniger geschützt sind; auch wird durch den täglichen Genuß die eingenommene Nicotinmenge auf verhältnismäßig lange und gleichmäßige Zeiträume verteilt. Die nicotinreicheren Sorten des Tabaks werden zudem durch Auslaugprozesse eines Teiles ihres Alkaloidgehalts beraubt und die so gewonnenen Extrakte als Tabaklauge zur Insektenvertilgung (Pflanzenschutz) und gegen parasitäre Erkrankungen der Haustiere verwertet. Von dem im Rauchtabak zurückbleibenden Nicotin geht nun ein großer Teil nicht mit dem Hauptstrom, der eingesogenen Luft, in die Mundhöhle, sondern bleibt im feuchten Endstück (Zigarre, Zigarette) zurück oder verbrennt außerhalb. Auch das mit dem Rauch eingezogene Nicotin kommt nur zum Teil zur Resorption; in sehr ungleichem Grade, je nach der Art des Rauchens. Das resorbierte Nicotin wirkt auf die Speicheldrüsen und bewirkt, daß beträchtliche Mengen des bereits in den Mund- und Rachensekreten gelösten Giftes wieder nach außen befördert werden. Durch alle diese Umstände ist es möglich, daß trotz der enormen Mengen, in welchen dieses Gift in Form des Tabaks erzeugt und verbraucht wird, akute Vergiftungen selten sind, wenn man von den bekannten Erscheinungen der ersten Rauchversuche absieht. Um so allgemeiner sind die

1) R. Kissling, Handbuch d. Tabakkunde. 5. Aufl. 1925. — R. Kissling, Fortschritte auf dem Gebiete der Tabakkunde. Fortlaufende Jahresberichte in der Chem.-Zeitg. (Cöthen). — H. Witte, Tabak und Tabakerzeugnisse. 1920. — J. Wolf, Der Tabak. 1918. — J. Pritzker, Der Tabak u. d. Rauchen. 1916. — C. J. Koning, Der Tabak. 1912. — Chr. Grotewold, Die Tabakindustrie. 1907. — J. Nestler, Der Tabak. 1867.

den habituellen Tabakgenuß begleitenden chronischen Erscheinungen. Die große Giftigkeit des Nicotins zeigt sich aber sogleich, sobald man Tabakextrakte per os oder rektal verabreicht. Tabakklystiere haben wiederholt zu tödlichen Vergiftungen geführt, und das Kauen größerer Mengen des gewöhnlichen nicotinreichen Rauchtabaks würde ebenfalls mit Lebensgefahr verbunden sein. Enthält doch eine gewöhnliche Zigarre schon Nicotinmengen, die unfehlbar töten müßten, wenn sie vollständig resorbiert würden.

Das Nicotin ist zwar nicht der einzige toxische Bestandteil des Tabaks, doch sowohl seiner Menge als seiner Wirkung nach der bei weitem bedeutendste. Auch die durch die trockene Destillation des Tabaks entstehenden Produkte spielen nur eine sekundäre Rolle. Zahlreiche Vorschläge wurden gemacht, dem Tabak ohne wesentliche Wertminderung als Genußmittel das Nicotin mehr oder weniger vollständig zu entziehen¹. Welche Verfahren tatsächlich angewandt werden, ist unbekannt. Der Genußwert des Tabaks ist gleich dem anderer Genußmittel nicht einzig an das physiologisch bedeutsamste Agens gebunden. Teilweise Entnikotinisierungen, andererseits aber auch wieder künstliche Anreicherungen an Nicotin finden in der normalen Tabakerzeugung durch Lauge- und Beizprozesse statt. Vollkommene Entnikotinisierung der Tabakfabrikate würde ohne weitgehende Entwertung nicht durchzuführen sein. Man² hat umgekehrt auch vorgeschlagen, eine Art künstliche Zigarren und Tabak aus Tabakersatzmitteln, wie inländischen Blättern herzustellen, die mit Nicotin, eventuell synthetischem Nicotin, imprägniert würden. Mit den Tabakersatzmitteln, die in den letzten Kriegsjahren bei den Zentralmächten in großem Ausmaße versucht wurden, hat man nur schlechte Erfahrungen gemacht. Beim Tabak spielt eben die Entwicklung eines besonderen Aromas und seine besondere Glimmfähigkeit eine ganz eigenartige Rolle. In dem hier behandelten Zusammenhang interessiert der Hinweis H. Fühners³, daß die im Tierversuche beobachtete weitgehende Ähnlichkeit der Wirkung von Nicotin und des Alkaloids Cytisin sich auch beim Verrauchen der Blätter des cytisinhaltigen Goldregens (*Cytisus laburnum*) zu erkennen gibt. Er empfiehlt daher Versuche, Blätter von Goldregen, Stech- und Besenginster zu Rauchgut zu verarbeiten.

Basische Bestandteile des Tabaks. Daß der Tabak einen flüchtigen Stoff als giftiges Prinzip enthalte, fand zuerst Vauquelin

1) S. bei R. Kissling, Handb. d. Tabakkunde. — Nach A. Falk erhitzt man Zigarren in geschlossenen Behältern allmählich bis 195°; 30—45% des Nicotins, außerdem Ammoniak und Wasser verflüchtigen sich. Durch feuchte Lagerung wird wieder Wasser angezogen.

2) Lassar-Cohn, Chem.-Techn. Wochschr. 1918, S. 224.

3) H. Fühner, Ber. d. pharm. Ges. 29. 168 (1919). — Pharm. Zentralhalle 60. 336 (1919). — Über Tabakersatzstoffe s. a. D. R. P. 313718, Hopfendolden, H. Rosenfeld. — D. R. P. 317202, Coniferennadeln, Geschw. Hoering. — D. R. P. 313464, Hopfen. — G. Blunck, Chem.-Techn. Ind. 1918, S. 2 (Kartoffelkraut). — Th. Sabalitschka, Winterstein-Trier, Alkaloide. 2. Aufl.

(1809). Die Entdeckung des Nicotins geschah 1828 durch Posselt und Reimann.

Das Nicotin galt lange als einziges Tabakalkaloid.¹ Pictet und Rotschy² fanden 1901 das Nicotin, Nicotimin und Nicotellin. Später fand Noga³ außer Nicotellin und Nicotin noch zwei weitere Basen, die er Isonicotin und Nicotoin nannte. Von einfacheren Basen wurden gefunden: Pyrrolidin und N-Methylpyrrolin,⁴ Isoamylamin,⁵ Betain,⁶ Asparagin,⁷ Allantoin.⁸ Nach Fränkel und Wogrinz⁹ soll eine weitere Base das Tabakaroma bedingen.

Das Nicotin ist in den Tabakblättern an Apfelsäure und Citronensäure gebunden. Seine Menge beträgt 0,6 — 8 %, im Durchschnitt 2 %.

Zur Biochemie des Tabaks. Unter Tabak versteht man die Blätter der Tabakpflanze, *Nicotiana tabacum* (Solanaceen). Von den vielen Arten werden außer *N. tabacum* oder dem virginischen Tabak, noch *N. macrophylla* und *N. rustica* angebaut. Die Blätter werden geerntet, wenn ihre grüne Farbe in eine gelbe überzugehen beginnt; sie werden entweder auf Schnüren gereiht in Schuppen an der Luft getrocknet oder in geheizten Räumen einer schnellen künstlichen Trocknung unterworfen. Im ersteren Falle folgt eine Fermentation der in hohen Haufen zusammengelegten Blätter, die von Zeit zu Zeit, zwecks Erzielung einer gleichmäßigen Selbstgärung ohne zu hohen Temperaturanstieg „umgesetzt“ werden müssen. Die künstliche Trocknung ist gleichzeitig eine Fermentierung; bei diesem Verfahren werden die ganzen Pflanzen geerntet. Bei der Fermentation wandern unorganische und organische Stoffe, zum geringsten Teil aber die Alkaloide aus den Blättern nach dem Stamme aus.

Pharm. Zeitg. **63**. 575 (1918); (Huflattich, Rhabarber usw.) — K. Preisseecker, H. Brozina u. A. Wenusch, *Fachl. Mitteil. d. österr. Tabakregie 1918*. (Buchenlaub, Hopfenblüten und 70 weitere Ersatzstoffe wurden geprüft). — G. Rupp, *Chem. Zeitg.* **1918**, S. 551. — H. Freund, *Pharm. Zentralhalle*, **57**. 63 (1916) — **60**. 425 (1919). — L. Diels, *Ersatzstoffe aus dem Pflanzenreich*. 1918. — Über Tabakersatzmittel im 18. Jahrhundert s. W. Brieger, *Zeitschr. f. angew. Chem.* **31**. 91 (1918). — Über den mikroskopischen Nachweis von Tabakersatzstoffen s. G. Griebel, *Zeitschr. f. Unters. Nahr. u. Genußm.* **39**. 225 (1920). — *Handb. d. biolog. Arbeitsmeth.* IV. 8. 1259 (1924).

1) Gautier hatte 7 Nebenalkaloide angegeben, dieselben aber nicht näher charakterisiert [*Compt. rend. d. l'Acad.* **115**. 992 (1892) — *Chem. Ztg.* **16**. 1156 (1892).] — S. a. Hatt, *ebd.* **28**. 688 (1904).

2) A. Pictet u. Rotschy, *Ber. d. d. chem. Ges.* **34**. 697 (1901).

3) E. Noga, *Fachl. Mitteil. d. österr. Tabakregie 1914*.

4) A. Pictet u. G. Court, *Ber. d. d. chem. Ges.* **40**. 3771 (1907). — Siehe dazu S. 232.

5) G. Ciamician u. Ravenna, *Atti R. Acad. dei Lincei* (5) **20**. I. 614 (1911).

6) N. T. Deleano u. G. Trier, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **79**. 243 (1912). — In grünen Tabakblättern

7) J. Behrens, *Landw. Versuchsst.* **41**. 191 (1892). — **43**. 271 (1894). Grüne Blätter, Keimpflanzen.

8) Scurti u. Perciabasco, *Gaz. chim. ital.* **36**. II. 626 (1906) (Samen).

9) S. Fränkel u. A. Wogrinz, *Monatsh. f. Chem.* **23**. 236 (1902).

Die meisten Vorgänge bei der Tabakbereitung sind noch wenig erforscht. Dazu hat die Ungleichheit der Verarbeitungsmethoden beigetragen, die vielfach rein empirisch, zum guten Teil in kulturfernen Ländern, durchgeführt werden. Je nach Art der Verarbeitung entstehen auch aus gleichem Ausgangsmaterial recht ungleiche Produkte. Das Ausgangsmaterial ist aber recht verschieden zusammengesetzt nach Art, Sorte, Düngung, Standort. Neben rein chemischen Prozessen sind jedenfalls enzymatische und bakterielle im Spiele, die aber von der ursprünglichen Zusammensetzung des Blattes, den Temperaturen, Feuchtigkeitsgehalt, der angesiedelten Bakterienflora abhängen dürften.

Selbst die Umwandlungen der stickstoffhaltigen Bestandteile sind recht unvollkommen studiert und die Literaturangaben widerspruchsvoll.¹ Unter den zahlreichen agrikulturchemischen Versuchen über die Tabakpflanze, galten verschiedene auch dem Studium der Beeinflussung des Alkaloidgehaltes. Th. Schlösing jun.² wies darauf hin, wie wünschbar eine Erhöhung der Nicotinausbeute wäre, da die Menge des Nicotins, welches als Insektenvertilgungsmittel gebraucht wird, heute nicht mehr ausreicht. (Die Tabaklaugen werden vielfach mit Pyridinbasen gestreckt d. h. gefälscht). Als höchste Ausbeuten erhielt Schlösing 83 kg in einem Falle sogar 156,7 kg Nicotin pro ha. Der Gedanke, die Nicotiningewinnung zu einem eigenen Industriezweig zu machen, sei indessen für französische Verhältnisse nicht durchführbar. Im übrigen haben diese Versuche ergeben, daß die gegenwärtig angewandten Kulturmethode im wesentlichen mit den durch die Versuche als am günstigsten ermittelten übereinstimmen.

Wie A. Mayer³ schon 1891 nachwies, nimmt der Nicotingehalt ab durch Beschattung der Pflanzen, durch Erhöhung der Bodenfeuchtigkeit; er nimmt zu mit erhöhter Temperatur, durch reichliche Düngung mit stickstoffhaltigen Düngemitteln. Am besten eignet sich nach Stutzer und Goy⁴ salpetersaurer Harnstoff.⁵ In Amerika kultivierte man den Tabak mancherorts unter einem Schattendach, doch mußte die Methode als zu kostspielig fast überall wieder aufgegeben werden. Von Stutzer und Goy ist dieser Einfluß der Beschattung systematisch untersucht worden. Sie konnten dabei die Beobachtungen von A. Mayer bestätigen

1) Über die Rolle der organischen Basen siehe besonders: Feska, Landw. Jahrb. 17. 329. (1888). — J. Mohr, Landw. Versuchsst. 59. 253 (1903). — J. Behrens, ebd. 43. 271 (1894). — A. Smirnow u. Mitarb., Ber. d. russisch. zentr. Inst. f. Tabakforschung. 1925. — Über das Schicksal der stickstofffreien Bestandteile s. C. Neuberg u. M. Kobel, Biochem. Zeitschr. 179. 459 (1926) — D. Tollenaar, Dissertat. Wageningen 1925.

2) Th. Schlösing jun., Compt. rend. de l'acad. 151. 23 (1910).

3) A. Mayer, Landw. Versuchsstat. 38. 459 (1891).

4) Stutzer u. Goy, Biochem. Zeitschr. 56. 220 (1913).

5) Über Düngungsversuche und Alkaloidgehalt s. a. Montemartini, Staz. speriment. agric. Ital. 44. 794 (1911) — Ravenna u. Babini, Atti R. Acad. (5) 20. II. 393 (1911).

Die Samen der Tabakpflanze sind nicotinfrei.¹ Auch Samenknospen und junge Pflanzen sollen alkaloidfrei sein.² Bei der Keimung treten in den grünen Pflanzenteilen die Alkaloide allmählich auf. Junge Pflanzen sind nicotinarm, ebenso die Blätter der nichtgeköpften, blütentragenden. Die zur Bildung der stickstoffreichen Samen nach oben wandernden Stoffe bleiben bei gegipfelten Pflanzen namentlich in den oberen Blättern und aus den stickstoffhaltigen Baustoffen (Aminosäuren? Prolin? siehe S. 346) bilden sich größere Mengen Nicotin, als wenn der Stickstoff in die in Bildung begriffenen Samen einwandern kann.

Über die Wanderung des Stickstoffs während der Entwicklung der Tabakpflanze siehe auch G. Paris,³ E. Chuard und R. Mellet⁴ u. a.⁵

Die Düngung mit Nicotinlösungen (0,3 % ig) wirkt nach Otto und Kooper⁶ auf höhere Pflanzen günstig, erhöht auch den Nicotingehalt der damit begossenen Tabakpflanzen.

Zur Darstellung von Nicotinlösungen wird Tabakabfall in systematischer Weise mit möglichst wenig Wasser ausgelaugt, der Extrakt geklärt und im Vakuum eingedickt. Zur Herstellung von Tabaklaugen als Viehwaschmittel spielt die Innehaltung niedriger Temperaturen kaum eine Rolle, wohl aber zur Gewinnung von Extrakten, die als Beize für Tabakfabrikate zu dienen haben. Für gärtnerische Zwecke werden auch 95—98 %-ige Nicotinlösungen hergestellt, indem man entweder die im Vakuum eingedickten Extrakte alkalisch macht und mit Äther auszieht oder den Rohtabak direkt mit leicht flüchtigen Lösungsmitteln, am besten mit Trichloräthylen⁷ extrahiert. Die nicotinreichen Auszüge werden im Wasserstoff- oder Stickstoffstrom durch Destillation gereinigt.

Zu reinem Nicotin kann man gelangen durch Destillation der alkalisch gemachten wässerigen Extrakte mit Wasserdampf und Ansäuern der Destillate mit Oxalsäure, Eindampfen und Auskristallisieren des oxalsauren Nicotins, Zerlegung desselben mit Alkali, Aufnehmen des Nicotins in Äther, Eindunsten, Destillation im Wasserstoffstrom.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$, bildet eine farblose, wenig riechende Flüssigkeit, die bei 247° siedet; unzersetzt nur mit Wasserdämpfen, im Wasserstoffstrom oder im

1) G. Albo, Bull. Soc. bot. Ital. April 1907. Die Samen enthalten auch keinen solaninartigen Stoff (J. Starke 1901), wie behauptet worden war.

2) P. Anema, Nederl. Tijdschr. voor Pharm. 1892, S. 212 — G. B. de Toni, Atti. R. Inst. Veneto di scienze 1893, S. 1736.

3) G. Paris, Staz. sperim. agric. ital. 49. 405 (1916). — 53. 81 (1920).

4) E. Chuard u. R. Mellet, Compt. rend. de l'acad. 155. 293 (1912). — 159. 20 (1914). — Schweiz. Apoth.-Zeit. 52. 406, 424 (1914).

5) J. J. Theron u. J. V. Cutler, Chem. News 130. 327 (1925). — H. Baggesgard Rasmussen, Biochem. Zeitschr. 69. 461 (1915).

6) Otto u. Kooper, Landw. Jahrb. 39. 397 (1910).

7) K. Dangelmajer, Chem.-Zeitg. 1918, S. 290.

Vakuum flüchtig. An der Luft bräunt es sich und nimmt den charakteristischen Tabakgeruch an. Der Geschmack ist scharf und brennend. In Wasser und den organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Unterhalb 60° und über 210° ist es mit Wasser in allen Verhältnissen mischbar (Hydratbildung¹). Linksdrehend; $[\alpha]_D = -168^{\circ}$.

Die Salze kristallisieren schlecht; sie sind in Wasser leicht löslich, rechtsdrehend. Im Einschlußrohr längere Zeit auf Temperaturen um 200° erhitzt, werden sie inaktiviert. Das daraus gewonnene inaktive Nicotin, sowie das d-Nicotin, die auch synthetisch erhalten wurden, unterscheiden sich physikalisch nicht von der natürlichen l-Form.

Nicotein, $C_{10}H_{12}N_2$, farblose Flüssigkeit, Siedepunkt 266° . Wie Nicotin, eine bitertiäre, zweisäurige, aber ungesättigte Base. Linksdrehend; $[\alpha]_D = -46^{\circ}$. Die Salze sind ebenfalls linksdrehend.

Isonicotein, $C_{10}H_{12}N_2$, ist nach Noga (l. c.) eine visköse, farblose Flüssigkeit von starkem Geruch. Siedepunkt 293° . In Wasser schwer löslich, leicht in organischen Lösungsmitteln außer Petroläther. Optisch inaktiv. Bildet gut kristallisierende Salze. Ungesättigt.

Nicotimin, $C_{10}H_{14}N_2$, farbloses, stark alkalisches Öl, siedet wenig höher als Nicotin ($250-255^{\circ}$). Löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Gibt keine Pyrrolreaktion.

Nicotellin, $C_{10}H_8N_2$, ist fest; prismatische Nadeln, F. 148° . In organischen Lösungsmitteln und heißem Wasser löslich mit neutraler Reaktion (Lackmus). Keine Pyrrolreaktion; nicht ungesättigt (beständig gegen Permanganat in schwefelsaurer Lösung).

Nicotoin, $C_8H_{11}N$, farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von pyridinähnlichem Geruch. Siedepunkt 208° . Gibt gut kristallisierende Salze.

Zum Nachweis des Nicotins in Pflanzenteilen verwendeten Anema (l. c.) und de Toni (l. c.) Jodjodkalium. Es können aber auch andere Alkaloidfällungsmittel, wie Phosphormolybdänsäure, Kaliumwismutjodid, Quecksilberchlorid u. a. benützt werden.² Die Farb- und Fällungsreaktionen sind wenig charakteristisch, doch ist das Alkaloid durch seine Flüchtigkeit, den eigentümlichen Geruch, den es an der Luft annimmt, von andern durch Alkaloidfällungsmittel nachweisbaren Verbindungen zu trennen und zu unterscheiden.³

1) Hudson, Zeitschr. f. physiol. Chem. **47**. 113 (1904). — Jephcott, Journ. Chem. Soc. **115**. 105 (1919). — Tsakalotos, Bull. Soc. chim (4) **5**. 397 (1909).

2) Maistriau, Brüssel 1887. — Ph. Molle, Rec. de l'Inst. bot. Brüssel 1906. — Näheres s. bei O. Tunmann, Pflanzenmikrochemie, 1913. S. 327; dort auch die Lokalisation der Alkaloide. Von O. Tunmann stammen auch zwei sehr empfindliche Nachweisreaktionen für Nicotin (Apoth.-Zeitg. **33**. 485 [1918]). Die eine mit p-Dimethylaminobenzaldehyd in starker Salzsäure: rosa, dann violettrote Färbung, schon mit 0,2 mg. Mikrochem. Nachweis mit Pikrinsäure + Salzsäure (Kristallbildung); Empfindlichkeitsgrenze 0,003 mg Nicotin.

3) Über den qualitativen Nachweis s. a. H. Thoms, Ber. d. pharm. Ges. **30**. 366 (1920).

Zum biologischen Nachweis benutzte Fühner¹ Blutegelpräparate; R. Heinz² bestimmte den Nicotingehalt des Tabakrauches durch vergleichende Versuche an Fröschen. (Nicotinstellung).

Praktisch wichtig ist die quantitative Bestimmung im Tabak und Tabakfabrikaten. Nach R. Kissling³ kommen dafür hauptsächlich die folgenden Methoden in Betracht: Im Rohtabak. Verfahren von R. Kissling³ beruhend auf der Extraktion des mit Natronlauge behandelten Tabakpulvers mit Äther, Abtrennung des Nicotins von den übrigen Bestandteilen des Auszugs durch Wasserdampfdestillation. Bestimmung des übergegangenen Nicotins durch Titrierung mit Schwefelsäure unter Anwendung von Jodeosin oder Luteol als Indikator.

Verfahren nach Tóth:⁴ Das mit Natronlauge behandelte Tabakpulver wird mit Gips in ein pulverförmiges Gemisch verwandelt, das mit Toluol erschöpfend extrahiert und titrimetrisch bestimmt wird.

Verfahren nach Chapin-Baggsgard Rasmussen:⁵ Das in modifizierter Weise extrahierte Nicotin wird mit Salzsäure aus dem Äther-Petroläther-Extrakt ausgezogen und mit Kieselwolframsäure gefällt. Die Fällung wird entweder als solche oder nach der Veraschung gravimetrisch bestimmt.

Verfahren nach Mach:⁶ Das Nicotin wird durch Destillation im Wasserdampfstrom dem Tabak entzogen, in Salzsäure aufgefangen, mit Kieselwolframsäure gefällt.

Verfahren nach J. v. Degrazia.⁷ Polarimetrische Bestimmung der Nicotininlösung, die durch Wasserdampfdestillation von Tabak unter bestimmten Bedingungen erhalten wird.

Weitere Methoden rühren her von Keller,⁸ Mellet,⁹ Spallino¹⁰ (Pikrinsäuremethode, Bestimmung neben Ammoniak), Brezina¹¹ u. a.

1) H. Fühner, *Biochem. Zeitschr.* **92**. 355 (1919). — s. a. R. J. Toscano, *Compt. rend. Soc. Biol.* **94**. 918 (1926). — Verwendung von *Ascaris lumbricoides*.

2) R. Heinz, *Deutsch. med. Wochenschr.* **49**. 318 (1923).

3) (L. c.) — s. a. *Handb. d. biolog. Arbeitsmeth.* IV. 8. 1269 (1924). — Die älteren Methoden von Henry und Bouteau-Chalard, Schlösing, Wittstein, Kosutány, Mayer, Nessler und Liecke bespricht Kissling kritisch in *Zeitschr. analyt. Chem.* **21**. 64 (1882).

4) J. Tóth, *Chem.-Zeitg.* **25**. 610 (1901).

5) R. M. Chapin, *U. S. Departm. of Agric. Bullet.* **133**. April 1911. — H. Baggsgard-Rasmussen, *L. c.* — *Zeitschr. analyt. Chem.* **55**. 81 (1916). — Die Bestimmung des Nicotins als Silicowolframat stammt von G. Bertrand und M. Javillier, *Bull. d. Sciences Pharmac.* **16**. 7 (1909).

6) E. Mach, *Landw. Versuchsstat.* **45**. 40 (1895). — **95** 33 (1920).

7) J. v. Degrazia, *Fachl. Mitteil. d. österr. Tabakregie* **1910** S. 87. In der ursprünglichen Methode nach M. Popovici, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **13**. 445 (1889) wurde ein mit Phosphormolybdänsäure erhaltener Nicotinniederschlag mit Baryt zerlegt und die alkalische Lösung nach der Filtration polarisiert. Über die Polarisation reiner alkoholischer Nicotininlösungen s. H. Landolt, *Ber. d. d. chem. Ges.* **21**. 203 (1888).

8) C. C. Keller, *Ber. d. pharm. Ges.* **8**. 145 (1898).

9) R. Mellet, *Schweiz. Zeitschr. f. Chem. u. Pharm.* **49**. 117 (1911).

10) R. Spallino, *Gaz. chim. ital.* **43**. II. 493 (1913).

11) H. Brezina, *Zeitschr. angew. Chem.* **1916** II. 6.

Ähnliche Methoden dienen zur Nicotinbestimmung in Tabaksextrakten und -Laugen. In den Laplatastaaten werden nach J. Schröder (Montevideo) jährlich mindestens 4 Millionen kg Tabaksextrakt zur Bekämpfung der Räude der Schafe verwendet. Schröder¹ gibt eine kritische Übersicht über die verschiedenen Verfahren.

Über ein polarimetrisches Verfahren s. W. Koenig.²

Über die Nicotinbestimmung im Tabakrauch siehe Tóth und Dangelmaier,³ Popp und Contzen.⁴

Über die Trennung von Nicotin und Pyridin (Tabakrauch, im Extrakt als Verfälschung) siehe H. Thoms⁵, Pontag⁶, Rasmussen (l. c.), Popp und Contzen (l. c.).

Chemische Konstitution. Nach der von Pinner⁷ aufgestellten Konstitutionsformel des Nicotins besteht das Molekül aus einer Kombination eines Pyridin- mit einem Pyrrolidinring und kann als ein α -Pyridyl- β -N-Methylpyrrolidin bezeichnet werden. Die Gegenwart des Pyridinrestes ist durch Oxydation des Nicotins zur Nicotinsäure (s. d.) leicht zu erweisen gewesen.

Die zweite Hälfte des Moleküls wurde lange als Piperidinrest gedeutet. Da indessen von Blau⁸, dann auch von Herzig und Meyer⁹, nach der ihren Namen tragenden Methode bewiesen wurde, daß eine N-Methylgruppe im Molekül vorhanden sei, wurde die obige Formel von Pinner in Erwägung gezogen. Sie galt aber so lange für wenig wahrscheinlich, als kein anderes Pyrrolidinderivat in der Natur aufgefunden worden war. Die Nicotinformel ist aber heute fest begründet, nicht nur durch die Erkenntnis der großen Verbreitung von Pyrrolidinderivaten im Pflanzenreich, sondern auch durch die genial erdachte Synthese des Alkaloids von Pictet, sowie durch die Losschälung des Pyrrolidinrestes aus dem Molekül, die Pictet 1905 gelang¹⁰, indem er durch Einwirkung von Silberoxyd auf Nicotin neben mehreren anderen Oxydationsprodukten auch N-Methylpyrrolidin in sehr geringer Menge erhielt.

1) J. Schröder, Chem.-Zeitg. **35**, 30, 382 (1911) — Diskussion darüber von R. Kissling, J. Thót, H. Ulex, J. Leister, ebd. **35**, 98, 146, 200, 239, 926 (1911).

2) W. Koenig, Chem.-Zeitg. **35**, 521, 1047 (1911) — **36**, 86 (1912) — J. v. Degrazia, l. c.

3) J. Tóth u. K. Dangelmaier, Chem.-Zeitg. **40**, 1013 (1916).

4) M. Popp u. J. Contzen, ebd. **46**, 1001 (1922).

5) H. Thoms, Ber. d. pharm. Ges. **10**, 26 (1900).

6) Pontag, Zeitschr. f. Unters. Nahr- u. Genußm. **6**, 667 (1903).

7) A. Pinner, Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 292 (1893). — s. a. ebd. **25**, 2807 (1892) **26**, 765 (1893) — **27**, 18, 1932, 2861 (1894). — A. Pinner u. R. Wolfenstein, ebd. **24**, 61 (1891). — **25**, 1428 (1892).

8) F. Blau, ebd. **24**, 326 (1891). — **26**, 628, 1029 (1893). — **27**, 2535 (1894).

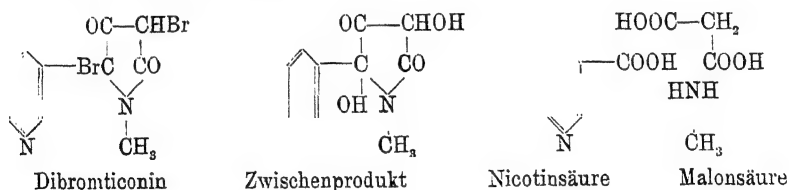
9) J. Herzig u. H. Meyer, ebd. **27**, 319 (1894).

10) A. Pictet, ebd. **38**, 1951 (1905).

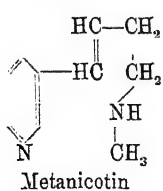
Jüngst gelang es P. Karrer und R. Widmer¹ in glatter Weise die Pyrrolidinhälfte als Hygrinsäure aus dem Molekül loszulösen. Um den Pyridinkern leichter abzubauen, wurde er erst substituiert. Das Py-jodmethylat des Nicotins wurde mit Ferricyankalium zu N-Methylnicoton² oxydiert, einem Pyridonderivat, dessen Sauerstoffatom dem Pyridinstickstoff benachbart ist; Oxydation mit Chromsäure lieferte dann mit 25% Ausbeute l-Hygrinsäure. Damit konnte auch gezeigt werden, daß die natürlichen Basen l-Prolin, l-Hygrinsäure, l-Stachydrin, l-Nicotin die gleiche Konfiguration besitzen, die auch für viele Aminosäuren der Eiweißstoffe nachgewiesen ist (s. Alanin).

Bei der Destillation von Zinknicotinchlorid mit Kalk hatte schon Laiblin (1879) Pyrrol und Methylamin neben Pyridin erhalten. Daß Nicotin kein Piperidyl-pyridin sein könne erwies sich ferner dadurch, daß Nicotin als bitertiäre Base erkannt wurde (Pinner und Wolfenstein); auch war das von Blau dargestellte 2,3-Piperidyl-piperidin nicht mit Hexahydronicotin identisch.

In der Nicotinformel war früher noch unsicher, an welcher Stelle (α oder β) des Pyrrolidinrings die Verknüpfung mit dem β -C-Atom des Pyridins erfolgt. Beim Abbau des Nicotins mit Brom entsteht Dibromticonin, das mit Baryt in Nicotinsäure, Methylamin und Malonsäure zerfällt. Die Bildung der letzteren bewies, daß die Verknüpfung am α -C-Atom des Pyrrolidins anzunehmen ist:



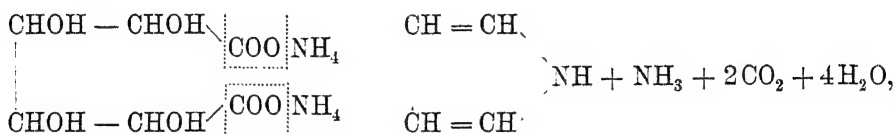
Mit Benzoylchlorid erhitzt wird Nicotin im Pyrrolidinring aufgesprengt. Durch nachfolgende Behandlung mit Natriumäthylat und Verseifung entsteht das dem Nicotin isomere Metanicotin, das als β -N-Methyl- δ -Butylenamin-pyridin erkannt wurde. Bei der Reduktion von Nicotin mit Jodwasserstoff und Phosphor findet eine ähnliche Ringsprengung statt, denn das zunächst gebildete Dihydronicotin entspricht dem reduzierten und gesättigten Metanicotin. Durch weitere Reduktion können im Pyridinring noch sechs weitere Wasserstoffatome aufgenommen werden (Octohydrometanicotin). Mit Wasserstoffsuperoxyd liefert Nicotin ein N-Oxyd mit fünfwertigem Pyrrolidinstickstoff.



1) P. Karrer u. R. Widmer. *Helv. chim. Acta* 8. 364 (1925).

2) Über Nicotone s. P. Karrer u. T. Takahashi, *ebd.* 9. 458 (1926).

Die Synthese des Nicotins, von Pictet¹ mit Crépieux und Rotschy ausgeführt, nimmt folgenden Verlauf: Ausgangsmaterial ist die auf verschiedenen Wegen erhältliche Nicotinsäure, deren Ammoniumsalz durch Behandeln mit Brom und Kalilauge nach der Hoffmannschen Reaktion in β -Aminopyridin übergeht. Ebenso nun, wie das Ammoniumsalz der Schleimsäure bei der trockenen Destillation unter Ringbildung Pyrrol bildet,



ebenso kann aus dem β -Aminopyridinsalz der Schleimsäure durch trockenes Erhitzen das Pyridylpyrrol entstehen, dessen Pyridinrest in β -Stellung am Stickstoff des Pyrrols sitzt. (I.) Beim Durchleiten dieser Verbindung durch schwach rotglühende Röhren lagert sie sich um, indem der Pyridinrest vom Stickstoff wegwandert und in α -Stellung zu diesem tritt. (II.)

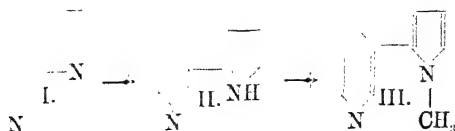
Durch Behandeln des so erhaltenen α -Pyridyl- β -Pyrrol mit Jodmethyl wurde das Nicotyrinyjodmethyolat, durch Destillation dieser Verbindung mit Kalk das Nicotyrin (III.) selbst erhalten, eine Base, die schon früher von Cahours und Etard² durch vorsichtige Oxydation des Nicotins gewonnen worden war. Die Reduktion des Nicotyryns zum Nicotin erwies sich als schwierig, da es sich darum handelte, kräftige Reduktionsmittel zu verwenden, die dennoch den Pyridinrest nicht hydrieren sollten. Pictet fand die Lösung, indem er das Nicotyrin erst mit Jod behandelte, dann die erhaltene Verbindung mit Zinn und Salzsäure reduzierte, hierauf mit Brom ein Perbromid darstellte und dieses in gleicher Weise reduzierte. Das so erhaltene razemische Nicotin konnte durch Darstellung der Tartarate in die beiden optisch aktiven Komponenten zerlegt werden.³ Zum d, l-Nicotin gelangten auch Löffler und Kober⁴ durch Erhitzen des hydrierten Metanicotin (Dihydrometanicotin) nach der Bromierung mit Schwefelsäure.

1) A. Pictet, Ber. d. d. chem. Ges. **33**. 2353 (1900). — **38**. 1951 (1905). — A. Pictet u. P. Crépieux, ebd. **28**. 1904 (1895). — **31**. 2018 (1898). — A. Pictet u. A. Rotschy, ebd. **37**. 1225 (1904).

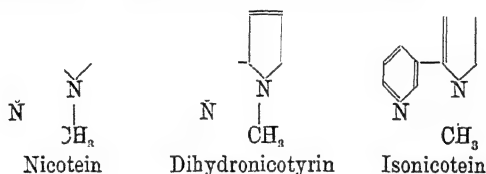
2) A. Cahours u. Etard, Compt. rend. de l'Acad. **88**. 999 (1879). — **90**. 275 (1880). — **92**. 1079 (1881). — J. Tafel, Ber. d. d. chem. Ges. **25**. 1619 (1892).

3) Über technische Synthesen von Nicotyrin und Nicotin s. J. A. Auzies, Franz. Pat. 425370, Zusatzpat. 13894. — Synthese eines Nicotyrynisomeren aus α -Aminopyridin nach Pictet s. J. P. Wibaut u. E. Dingemanse, Koninkl. Akad. v. Wetensch. **32**. 279 (1923). — Über α -Aminonicotine, die weniger toxisch als Nicotin sich erwiesen s. A. E. Tschitschibabin u. A. W. Kirsanow, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 1163 (1924).

4) K. Löffler u. Kober, ebd. **42**. 3431 (1909).



Die Konstitution der Nebenalkaloide ist nicht ganz aufgeklärt. Das Nicotein ist wie das Nicotin eine zweisäurige, bitertiäre Base und unterscheidet sich von diesem nur durch den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen. Entfärbt Permanganatlösung, gibt bei der Oxydation Nicotinsäure. Die Konstitution dürfte daher der des Nicotins ganz analog sein, nur enthält das Molekül eine doppelte Bindung im Pyrrolidinring. Beim Erhitzen mit Silberoxyd lagert es sich in das isomere Dihyronicotyrin um, welches schon früher durch Reduktion von Nicotyrin erhalten worden war und dessen Doppelbindung zwischen den β -ständigen C-Atomen anzunehmen ist. Da Nicotein optisch aktiv ist, dürfte ihm nachstehende Konstitutionsformel zukommen, während dem Isonicotein (Noga) dann die isomere Formel zuzuteilen wäre.

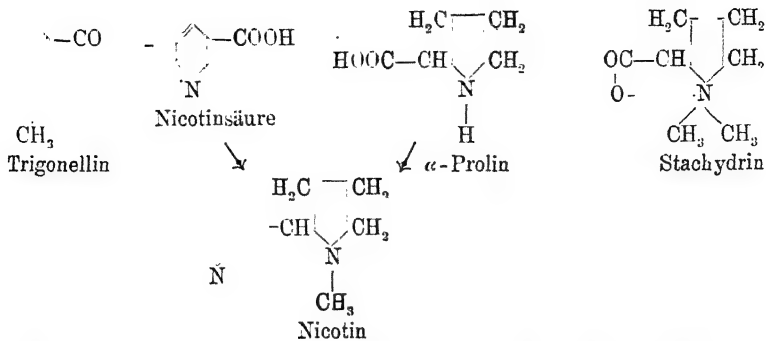


Das Nicotimin ist eine sekundär-tertiäre zweisäurige Base. In dieser Verbindung vermutet Pictet das Pyridyl-Piperidin, für welches früher das Nicotin selbst gehalten wurde. Nicotellin könnte seinen Eigenschaften nach ein Dipyridin sein.

Nach der Aufklärung der Konstitution des Stachydrins hatte der Verfasser¹ auf die Beziehungen aufmerksam gemacht, die zwischen Nicotinsäure, α -Prolin und Nicotin bestehen und die zu einer einfachen Deutung der natürlichen Vorgänge führen, die von den Aminosäuren der Eiweißstoffe zur Nicotinbildung weisen. Dabei war für die Nicotinsäure selbst eine Ableitung aus dem Prolin (über δ -Aminovaleriansäure, die bei der Prolinfäulnis nachgewiesen ist) durch eine phytochemisch mögliche Ringerweiterung dargestellt worden. Während man sich die Bildung von Trigonellin und Stachydrin durch die Methylierung der ihnen entsprechenden unmethylierten Säuren bis zum Betain vorstellt, wäre im Nicotin ein oxydativer Zusammenschluß der beiden Kerne mit der bei den spezifischen Pflanzenbasen gewöhnlichen Methylierung zu bloß tertiären Stickstoffatomen² erfolgt:

1) G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. 1912. S. 26 u. 75. — Dissertation 1910. S. 13.

2) Daß neben den spezifischen Alkaloiden im Tabak auch Betaine vorkommen, zeigten Deleano u. Trier (l. c.) mit dem Nachweis des Glykokollbetains.



Bemerkenswert ist für diese Ableitung, daß damit das kompliziert gebaut scheinende Nicotin aus einer einzigen Aminosäure derivieren würde, wie es der Verfasser auch für die Benzylisochinolinbasen dargestellt hatte, worauf bei diesen noch zurückzukommen sein wird, und wie es offenbar auch für das spezifische Produkt der inneren Sekretion der Schilddrüse, das Thyroxin gilt, das von Harington¹ kürzlich als tetrajodierter p-Oxyphenyläther des Tyrosins erkannt wurde. (Wobei die Phenolgruppe offenbar, wie bei der Darmfäulnis, durch den Abbau des Tyrosins gebildet wird.)

Die Reaktionen die zur Bildung des Nicotins nach obiger Vorstellung führen würden, sind so einfacher Natur, daß man sich wohl vorstellen könnte, daß sie auch gelegentlich in anderen, mit dem Tabak nicht näher verwandten Pflanzen sich wiederholen, um so mehr, als ja die betainisierten beiden Hälften des Moleküls recht verbreitete Pflanzenbasen darstellen. Die Angaben über das Auftreten von Nicotin in anderen Pflanzen haben sich aber nicht bestätigen lassen.²

Pharmakologie des Nicotins. Das Nicotin schließt sich in der Mehrzahl seiner Wirkungen den parasymphathischen Reizgiften, insbesondere dem Pilocarpin an. Tatsächlich ist die Grundwirkung eine andere; Nicotin kann daher z. B. auch als sympathisches Reizgift wirken (Darm). Dem Nicotin kommt nämlich ein ganz spezifischer lähmender Effekt auf die Ganglien zu, der von Langley³ entdeckt und zum Ausbau der Analyse der Funktionen autonomer Nerven benutzt wurde.

1) Ch. R. Harington, Biochem. Journ. **20**. 293, 300 (1926).

2) Von Johansson (1878) wurde Nicotin in *Caltha palustris* vermutet. Das Alkaloid dieser Pflanze ist aber nicht flüchtig; s. O. Keller, Arch. d. Pharm. **248**. 463 (1910). — Daß Nicotin nicht in *Canabis indica* vorkommt, zeigten Siebold und Bradbury, Pharm. Journ. **12**. 326 (1881). — Wahrscheinlich enthielt der von Preobraschensky, Pharm. Zeitg. **1876**, S. 705, untersuchte Haschisch (von *Canabis indica*), der zum Rauchen präpariert worden sein dürfte, auch Tabak. In der der gleichen Familie (Solanaceen) angehörigen Kartoffel konnte Nicotin nicht nachgewiesen werden, auch wenn sie mit Tabak gepfropft wurde. Über das Piturin s. S. 289.

3) J. N. Langley, Journ. of Physiol. **11**. (1890) u. f. — J. N. Langley und W. L. Dickinson, ebd. **11**. 268 (1890).

Die Wirkung des Nicotins auf die Hemmungsnerven des Herzens, manche Erscheinungen der Drüsentätigkeit, am Auge usw. werden dadurch erst verständlich.

Während die autonomen Nerven sich hinsichtlich ihrer Funktionen und ihrer Beeinflußbarkeit durch Systemgifte wie Adrenalin, Pilocarpin, Atropin deutlich in zwei differente Gruppen, die des sympathischen und jene des parasympathischen Systems trennen lassen, haben sie hinsichtlich ihres Baues etwas gemeinsames, was sie von den Fasern des animalen Systems unterscheidet. Während letztere direkt vom Zentralnervensystem zu den Muskeln, Drüsen, Blutgefäßen usw. ziehen, verlaufen sich die autonomen Fasern erst in Nervenknoten (Ganglien), von denen dann wieder Fasern zu den Erfolgsorganen gehen. Die dem Zentralnervensystem zugewandten Teile werden als präganglionär bezeichnet, die vom Ganglion nach der Peripherie gehenden als postganglionär. Die autonomen Fasern können nun mehrere solcher Nervenknoten passieren; durch manche können sie unverändert durchgehen, stets aber ist ein solches Ganglion vorhanden, in welchem eine Unterbrechung des Verlaufes und die Abtrennung in die prä- und postganglionäre Partie erfolgt. Diese Unterbrechung oder Umschaltung ist es nun, die stets von Nicotin nach einer kurzen Reizung gelähmt wird. Ein qualitativer Unterschied findet nicht statt, insofern sympathische, wie parasympathische Nerven in gleicher Weise beeinflußt werden, wohl aber ist die Intensität der Wirkung bei den verschiedenen Ganglien der gleichen Tierart eine ungleiche und die verschiedenen Tiere sind ungleich darauf eingestellt, so z. B. die Katze viel empfindlicher als der Hund.

Kleine Nicotinmengen verlangsamen bei Fröschen die Herztätigkeit oder stellen sie für ganz kurze Zeit in Diastole still. Dann erholt sich das Herz wieder und schlägt normal; daß es aber in einem besonderen Zustand sich befindet, läßt sich durch die Reizung des herzhemmenden Vagus zeigen, die ohne Einfluß bleibt. Es ist eben durch die Lähmung eines zwischen dem Vagusstamm und den Endapparaten liegenden Ganglions die Reizleitung unterbrochen worden. Die Endapparate selbst sind erregbar geblieben und z. B. durch Muscarin so reizbar, daß das Herz in Diastole stehen bleibt. Nicotin hat somit bei näherer Analyse eine andere Wirkungsart wie die parasympathischen Systemgifte, wenngleich der Effekt oft gleich oder ähnlich erscheint. Bei der praktisch allein interessierenden chronischen Vergiftung liegen die Verhältnisse ungleich komplizierter, als im pharmakologischen Tierversuch, wo man durch Bepinseln umschriebener Stellen lokale Vergiftungen einzelner Ganglien vornehmen kann. Bei der Tabakvergiftung handelt es sich dann um die gleichzeitige Beeinflussung der verschiedensten Nerven, daher verschiedenster Funktionen, der gleichzeitigen Einwirkung anderer, sekundär gebildeter Pyrrolidin- und Pyridinbasen, um den Einfluß der Gewöhnung.

Die Wirkung auch des isolierten Alkaloids ist schon deshalb komplexer Art, weil es nicht nur peripher angreift. Auf zentraler motorischer Reizung beruhen die Krämpfe, die in einem späteren Vergiftungsstadium in eine Lähmung der motorischen Nervenendigungen übergehen. Man bezeichnet als „Nicotinstellung“ bei Fröschen eine zentral bedingte ganz eigenartige Lähmung, bei welcher in sitzender Stellung die Hinterbeine über dem Rücken in die Höhe gezogen werden. Diese Reaktion, die eine Funktion des Pyrrolidinrestes darstellt (s. S. 234) und insbesondere auch dem Pilocarpin, Muscarin, Coniin fehlt (die pharmakologisch sonst dem Nicotin nahestehen), ist zum biologischen Nachweis des Nicotins geeignet (s. oben). Die Erscheinungen sind schon bei Injektionen von 0,2—0,5 mg deutlich.

Der Wirkung auf das Gehirn wegen, die fast gleichzeitig mit den peripheren Erscheinungen (Drüsensekretion usw.) auftritt, ist eine therapeutische Anwendung des Alkaloids schwer durchführbar.¹ Die Beeinflussung des Gehirns gibt sich in Ohnmachtsanfällen und Krämpfen kund. Schon einige wenige Milligramm können schwerste Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Nicht mit Unrecht hat man die Giftigkeit des Nicotins wiederholt jener der Blausäure gleichgestellt. Man sah kleine Vögel tot zu Boden fallen, die man die Dämpfe eines mit Nicotin benetzten Glasstabes einatmen ließ (Wachenfeld). Mit einem Tropfen Nicotin kann man ein Kaninchen, mit 5 Tropfen einen großen Hund töten. Die tödliche Dosis für den Menschen wird durchschnittlich auf 0,04 g angegeben. Sie ist unsicher, da die tödlichen Vergiftungen fast immer durch Tabakextrakte hervorgerufen wurden.

Über einen interessanten Fall von Nicotinvergiftung berichtete K. Deszimirovics.² Ein Mann, der sich offenbar durch eine Herzschiädigung für einige Zeit vom Waffendienst frei machen wollte, nahm ca. 25 g Zigarettentabak per os ein. Bei einem Gehalt von 0,5 % Nicotin dürften etwa 125 mg Nicotin resorbiert worden sein, also etwa die dreifache tödliche Dosis. Der Tod trat aber erst nach 12—24 Stunden ein; wahrscheinlich wird das Nicotin in solchem Falle viel langsamer aufgenommen, langsamer auch als bei Verwendung von Tabakextrakten.

Die Empfindlichkeit gegen Nicotin wächst mit zunehmender Differenzierung. Niederste Tiere wie Amöben werden kaum beeinflusst; relativ wenig empfindlich sind Fische, besonders empfindlich dagegen

1) Nicotinpräparate werden aber neuerdings wieder empfohlen, so zur Behandlung des postencephalitischen Parkinsonismus bzw. zur Beseitigung der dabei auftretenden Lähmungserscheinungen (s. H. Moll, Brit. Medic. Journ. 1926, S. 1079). Ferner als Anregungsmittel der Darmperistaltik, als Anthelminticum in der tierärztlichen Praxis, in der Dermatologie und in Form von subkutanen Injektionen bei Tetanus.

2) K. Deszimirovics, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 226.

Spulwürmer.¹ Praktisch wird Nicotin in Form der Tabaklauge zur Vernichtung von Pflanzenschädlingen benützt. Es ist bemerkenswert, daß der Nicotiningehalt die Tabakpflanze selbst nicht von ihren Schädlingen frei zu halten vermag. Zur Bekämpfung des Tabakwurms empfiehlt das U.S. Depart. of Agric. das Bleiarseniat. In den Tabaktrockenschuppen können Raupen großen Schaden anrichten und werden durch Blausäuredämpfe bekämpft.²

Unter den Säugetieren ist besonders die Katze gegen Nicotin sehr empfindlich. Die bemerkenswertesten Symptome der Nicotinvergiftung sind bei den Warmblütlern: Allgemeine Erregung, Zittern, beschleunigte Atmung, klonische Krämpfe, Speichelfluß, Entleerung von Darm und Harnblase, bei Katzen und Hunden Erbrechen. Darauf folgt Erschlaffung und bei letalen Dosen meist Atemlähmung als primäre Todesursache.

Sehr kleine intravenöse Nicotingaben erzeugen bedeutende Blutdrucksteigerung, größere nach anfänglicher Steigerung eine Senkung des Blutdrucks. Diese Erscheinungen hängen ebenfalls mit der Lähmung von Ganglien zusammen, die eine Verengung, später eine Erweiterung der Blutgefäße im Unterleib zur Folge hat.³ Die vorübergehende Blutdrucksteigerung hängt auch mit der Fähigkeit des Nicotins zusammen, aus den Nebennieren die Adrenalin-Sekretion auszulösen.⁴ Nicotin dürfte der einzige Bestandteil des Tabaks sein, der Blutdrucksteigerung bedingt. Man hat daher diese Erhöhung als Maß des im Tabakrauch vorhandenen Nicotins benützen wollen. Nach Alessio⁵ bewirken allerdings größere Pyridingaben (0,005—0,01 g pro kg Kaninchen) meist ebenfalls Blutdrucksteigerung, daneben Pulsverlangsamung, mitunter aber auch Blutdrucksenkung. Diese fortgesetzten Insulte des Blutkreislaufs dürften eine wesentliche Rolle bei der Begünstigung der Hypertonie und Arteriosklerose der Raucher spielen.

Die durch Nicotin bewirkte Adrenalin-Ausschüttung beeinflusst auch die glatte Muskulatur.

Tabakextrakte wirken wehenerregend und wurden früher zur Frucht-abtreibung benützt. Im pharmakologischen Versuch ist die Wirkung nicht eindeutig. Der isolierte Meerschweinchenuterus bleibt indifferent, in situ wird er aber stark erregt; an der trächtigen Katze wird der Uterus erregt,

1) Über die Wirkung des Nicotins auf Wirbellose s. besonders M. Greenwood, Journ. of Physiol. **11**. 573 (1890). Nach W. v. Schröder werden Askariden durch Konzentrationen von 1:20000 getötet; s. a. biolog. Nachweis.

2) E. Mjöberg, Meded. Deli Proefstat II. No. 15 u. 17. — Über das Nicotin als insektentötendes Mittel s. a. N. E. Mc. Indoo, Journ. of. Agric. Res. **7**. 89 (1916).

3) Über den Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung des Nicotins s. a. Fr. Alessio, Ref. in Ber. ges. Phys. u. exp. Pharmak. **31**. 468 (1925).

4) W. B. Cannon, J. C. Aub u. C. A. L. Binger, Journ. of. Pharm. and exp. Ther. **3**. 379 (1912). — Fr. Eichholtz, Arch. exp. Path. u. Pharmak. **99**. 172 (1923). — A. J. Kusnetzow, ebd. **120**. 156 (1927).

5) Fr. Alessio, Biochim. e terap. speriment. **11**. 394 (1924).

an der nichtträchtigen zuerst gehemmt. Die Magenperistaltik wird ähnlich wie durch die parasymphatischen Reizgifte stark erhöht. Die sogenannten „Hungerkontraktionen“ des Magens werden aber gehemmt und da von diesen das Hungergefühl ausgehen soll, so ist es zu verstehen, daß durch das Rauchen dieses Gefühl aufgehoben oder hinausgeschoben wird.

Sehr stark ist die Beeinflussung der Darmbewegungen. Schon sehr kleine intravenöse Gaben kontrahieren das ganze Darmrohr, insbesondere den Dünndarm. Der Darminhalt wird schnell entleert, es bleibt der Darm einige Zeit in einem tetanischen Zustand, worauf eine andauernde, verstärkte Peristaltik mit neuen Entleerungen einsetzt. Die früher mitunter gegen hartnäckige Obstipation oder gegen Oxyuren gegebenen Tabakklysiere können zu tödlichen Vergiftungen führen.

Die Kontraktion des Iris Muskels führt zur Verengung der Pupille (Miosis). Über weitere Augenstörungen s. unten. Eine der bemerkenswertesten Wirkungen betrifft die Erregung der Speichel- und Schweißdrüsentätigkeit.

Die Ausscheidung des Nicotins erfolgt hauptsächlich durch die Nieren. Beim Tabakrauchen erscheint das Nicotin nach 1½ Stunden im Harn. Die Ausscheidung dauert etwa 8 Stunden lang an.¹ Auch im Speichel und im Schweiß sind kleine Mengen nachzuweisen.

Die Gewöhnung der Raucher an das Nicotin ist nicht genügend aufgeklärt. Eine Anpassung bestimmter nervöser Organe ist nicht sicher gestellt, die Ausscheidungsverhältnisse sind ebenfalls nicht nachweislich verändert. Nach Dixon² ist wie bei anderen Alkaloiden eine raschere Zerstörung im Organismus anzunehmen. Nach Noether ist eine Kumulierung von Nicotin im Tierkörper nicht anzunehmen. R. Wahl³ hat aber bei mehrtägiger Anwendung verstärkte Wirkungen gesehen. Bei Nichtrauchern fand Wahl die ersten Störungen bei Einnahme von 1—2 mg Nicotin (in Form des Tartrats), bei starken Rauchern waren 8 mg noch symptomlos.

Die nichtnatürliche d-Form des Nicotins ist nach Mayor⁴ nur halb so wirksam wie das l-Nicotin. Vom Standpunkt des Vergleichs zwischen Konstitution und Wirkung ist es merkwürdig, daß das an und für sich so wenig wirksame Pyridin die Toxicität des N-Methylpyrrolidins in dieser molekularen Verknüpfung so stark erhöht.⁵ Die Wirkung ist

1) P. Noether, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **98**. 370 (1923).

2) W. E. Dixon in Heffters Hdb. d. Pharmakol. **2**. 656 (1924).

3) R. Wahl, Zeitschr. f. ges. exp. Med. **10**. 352 (1920).

4) A. Mayor, Arch. scienc. phys. et natur. **17**. 418 (1904). — Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 597 (1905).

5) Über die pharmakologischen Eigenschaften der Nicotyrine, α -Pyridylpyrrole usw. s. E. Laqueur u. J. P. Wibaut, Ref. in Ber. ges. Physiol. u. Pharmak. **37**. 463 (1926). — Amino- und Oxynicotine wirken ähnlich wie Nicotin, sind aber viel weniger giftig [A. E. Tschitschibabin u. A. W. Kirssanow, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 1163 (1924)].

wesentlich verknüpft mit dem völlig hydrierten cyklischen Basenkomplex. Das nichthydrierte Nicotyrin wirkt nicht nicotinähnlich und das Metanicotin (s. oben) ist bei ähnlicher Wirkung neunmal schwächer. Ob man das Nicotin pharmakologisch eher in die Reihe des Pyrrolidins (s. S. 234) oder des Piperidins einreicht, ist unwesentlich. Moore und Row¹ stellten Piperidin, Coniin und Nicotin wegen des gleichen Mechanismus der Blutdruckerhöhung in eine Reihe. Dixon zählt zur gleichen pharmakologischen Gruppe noch die Alkaloide Cytisin, Spartein, Gelsemin und Lobelin. (Depression und schließlich Lähmung bestimmter Nervenzellen; Depression und Lähmung motorischer Nervenendigungen; Krämpfe spinalen Ursprungs.)

Das Rauchen und die chronische Nicotinvergiftung. Bei den großen wirtschaftlichen Interessen, die mit dem Tabakkonsum verbunden sind, ist es nicht verwunderlich, wenn die günstigen Wirkungen des Rauchens gern hervorgehoben, die toxischen Eigenschaften des Nicotins gern verschleiert werden. Man hat einige Zeit sogar die Teilnahme des Nicotins, dessen außerordentliche Giftigkeit hinlänglich bekannt war, an den schädlichen Wirkungen des gewohnheitsmäßigen Tabakrauchens ganz leugnen wollen, mit dem Hinweis auf die Vernichtung desselben durch Verbrennung (trockene Destillation). Andererseits hat man z. B. zur Zeit der großen Grippe-Epidemie (1918) sogar von Amtswegen das Rauchen verschiedentlich als Vorbeugungsmittel in den Verwaltungsbureaux gestattet, in der Meinung, daß dem Tabakrauch eine spezifische bakterientötende, desinfizierende Wirkung zukomme. Da aber das gewohnheitsmäßige Rauchen die Schleimhäute der oberen Luftwege schädigt (chronischer Rachenkatarrh der Raucher), sind gerade Raucher für die Infektion empfänglich. Das Nicotin selbst hat wie viele andere Alkaloide, keine antibakterielle Wirkung.² Für die Munddesinfektion kommen nach Puntoni³ von den Bestandteilen des Tabakrauchs Formaldehyd und Pyrrol hauptsächlich in Betracht. Ihre Menge ist aber sehr gering; daß auch kräftigere Munddesinfizienzien nicht vor der Grippe-Infektion schützen, dürfte hinlänglich erwiesen sein.

In einer der neueren Publikationen über den Tabak und seine Verwertung wird in einem letzten Kapitel über die Hygiene des Tabakrauchens eine merkwürdige Theorie verfochten, nach welcher „die wirksamen Stoffe des Tabaks mit den Ermüdungsstoffen eine chemische Ver-

1) B. Moore u. R. Row, Journ. of Physiol. **22**. 273 (1897).

2) Die Tabakpflanze ist vielen Erkrankungen ausgesetzt; ihr Nicotingehalt gibt ihr keinen Schutz gegen Infektionen durch pilzartige Erreger; selbst bei der Fermentation können Schimmelpilze Schaden anrichten.

3) Puntoni, Annal. d'Igiene **30**. 469. — G. Wolff, Arch. f. Hyg. **91**. 332 (1922). — s. a. H. Meuly, Dissert. Zürich 1924.

bindung eingehen, deren Produkte schneller aus dem Körper ausgeschieden werden, als die Urstoffe selbst.“¹

Der Tabakrauch enthält außer Spuren von Formaldehyd, Pyrrol, Schwefelwasserstoff, ätherischen Ölen („Brenzöl“), teerigen Produkten, die folgenden Verbindungen, die für die Giftwirkung überhaupt in Betracht gezogen werden können: Nicotin und seine Nebenbasen, Kohlenoxyd, Ammoniak, Pyridinbasen und Blausäure. Nach Dixon (l. c.) enthält der mittels eines intermittierenden Aspirators, der den Rauchvorgang nachahmt, gewonnene Rauch aus 100 g Tabak:

1,165 g Nicotin	0,146 g Pyridinbasen
0,360 g Ammoniak	0,080 g Blausäure
und 410 cm ³ = 0,504 g Kohlenoxyd.	

Man kann leicht zeigen, daß sämtlichen Nebenbestandteilen an der chronischen Intoxikation gegenüber dem Nicotin ein verschwindend kleiner Anteil zukommt. Bei den Pyridinbasen handelt es sich hauptsächlich um Pyridin und Collidin; beide sind etwa gleich wenig giftig. Die tödliche Dosis beträgt 0,35 mg pro 1 g Froschgewicht, für das Nicotin aber nur 0,005 mg. Nicotin ist also 70 mal giftiger und kommt in etwa achtmal größerer Menge im Rauch vor als diese seine Zersetzungsprodukte. In besonderen Versuchen, die von Kionka² ausgeführt wurden, konnte auch festgestellt werden, daß bei der kombinierten Einwirkung dieser Pyridinbasen mit Nicotin kein Anzeichen eines gesteigerten Effekts sich ergab.

Auch die Blausäure spielt praktisch keine Rolle, wenn man die entwickelten Mengen mit jenen des Nicotins vergleicht und annimmt, daß beide etwa gleich giftig sind und ein gleicher Prozentsatz wirklich zur Resorption gelangt. Es käme dann etwa $\frac{1}{14}$ der allgemeinen Giftwirkung auf die Blausäure. Nach Habermann³ wurde aber der Blausäuregehalt des Tabakrauchs überschätzt; es sollen nur 0,0174 g auf 100 g Blätter entstehen, höchstens die Hälfte in die Mundhöhle gelangen, der Rest mit dem Nebenstrom entweichen.

Die kleinen Mengen Ammoniak sind ganz harmlos; einzig das Kohlenoxyd könnte ernstlich in Frage kommen.⁴ Die physiologische Wirkung des Tabakrauchens ist aber eine reine Nicotinwirkung; die wirksamen Nicotinmengen entsprechen den bei der chemischen Analyse

1) Zit. nach Naturw. Wochenschr. 1919, Nr. 14, S. 198.

2) H. Kionka, Nicotinismus. In Eulenburg-Brugschs Realencyklop. 7. Ergänzungsband, S. 532 (1925).

3) J. Habermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, 55 (1901).

4) Man kann nach H. Hartridge Journ. of Physiol. (Proceed.) **53**, LXXXII (1920), das Kohlenoxyd im Zigarettenrauch durch die Entstehung von CO-Hämoglobin bestimmen. In einem Falle wurde es auch im Blut eines Gewohnheitsrauchers festgestellt. Die Möglichkeit einer chronischen Kohlenoxydvergiftung besteht also, sie tritt aber gegen die Nicotinvergiftung sich ganz in den Hintergrund.

gefundenen.¹ Der Kohlenoxydgehalt des Rauches kann innerhalb weiter Grenzen schwanken und ist offenbar weniger von der Zusammensetzung des Tabaks als der Art der Wicklung (Zigarren) bzw. Stopfung (Zigaretten) und des Rauchens abhängig. Je leichter die Verbrennung vor sich geht, je leichter das Rauchmaterial zieht, desto geringer die Bildung des Kohlenoxyds. Wahrscheinlich spielt dieser Umstand eine gewisse Rolle bei der Beurteilung der „Schwere“ der Zigarren. Man hat auch deshalb früher dem Nicotin nicht die entscheidende Bedeutung für die toxischen Erscheinungen zusprechen wollen, weil oft sogenannte „schwere“ Zigarren verhältnismäßig nicotinarm gefunden wurden. Neuerdings ist aber wiederholt eine Parallelität zwischen „Stärkegrad“ und Nicotingehalt festgestellt worden.²

Kohlenoxyd und Blausäure sind für grüne Pflanzen wenig schädlich, dagegen sind diese gegen Tabakrauch sehr empfindlich.³ Dies gilt auch für niedere Pflanzen, Keimlinge. Besonders bemerkenswert ist der durch Tabakrauch verursachte schnelle Blattfall. Nach Bokorny⁴ ist das Ammoniak des Rauchs der schuldtragende Teil, was aber kaum zutreffen dürfte, da auch Rauch von Papier, Stroh, ferner Leuchtgas und Acetylen ähnliche Schädigungen verursachen. Wahrscheinlich sind Acetylen und Äthylen, die also auch im Tabakrauch anzunehmen sind, die Ursache der Rauchschäden.⁵ In der gärtnerischen Praxis weiß man übrigens vom verderblichen Einfluß des Tabakrauchs auf die Pflanzen wenig.

Wenn auch die Wirkung des Tabakrauchens im wesentlichen mit einer chronischen Nicotinintoxication identisch ist, so ist sie doch nicht direkt mit den Erscheinungen der pharmakologischen Analyse der Nicotinwirkung in Parallele zu stellen. Begreiflicherweise sind alle die Verhältnisse, die bei der allmählichen, jahrelang fortgesetzten Einatmung nicotinhaltigen Rauches von Bedeutung sind, nicht in systematischen Tierversuchen reproduzierbar. Es kommt noch die ungleiche Empfindlichkeit der Menschen im Vergleich zu den Laboratoriumstieren und der Menschen untereinander hinzu. Von großer Bedeutung ist auch die Art des Rauchens. Man kann nicht einfach sagen, wie es oft geschieht, daß etwa Zigarrenrauchen unschädlicher sei als das Rauchen von Pfeifen oder Zigaretten. Es kommt besonders auch auf den Feuchtigkeitsgehalt des Rauchguts an. So enthält der Rauch feuchter Zigarren um 50—70% mehr Nicotin als jener trockener. Beim sogenannten Inhalieren des Rauchs wird 8 mal mehr Nicotin resorbiert als beim „Mundrauchen“.⁶

1) M. Hahn u. H. Langer, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektkrankh. **90**. 22 (1919).

2) H. Brezina, Fachl. Mitteil. d. österr. Tabakregie **1915**, S. 116. — Klütschareff, Journ. Landwirtschaft. **61**. 161 (1913).

3) H. Molisch, Sitzber. Kais. Akad. Wiss. Wien. **120**. 3, 813 (1911).

4) Th. Bokorny, Chem.-Zeitg. **36**. 1050 (1912).

5) J. Knight u. W. Crocker, Bot. Gazette **55**. 337 (1913).

6) R. Heinz, Deutsch. med. Wochschr. **49**. 318 (1923).

Bei den ersten Rauchversuchen tritt schnell Gesichtsrötung, Übelkeit, Brechreiz, Schwächegefühl in den Beinen auf; daneben meist beschleunigter Puls, Herzklopfen. Oft auch Schwindel, Muskelzittern, vermehrte Speichelabsonderung, kratzendes Gefühl im Rachen. Darauf folgt ein vom Magen ausgehendes Wärmegefühl. Bei schwereren Fällen können weiter Aufregungszustände, erschwerte Atmung, kleiner oder selbst aussetzender Puls beobachtet werden. Meist verlaufen die ersten Intoxicationen leicht und nehmen mit steigender Gewöhnung weiter ab. Sie können sich aber in ähnlicher Weise beim Rauchen größerer Mengen oder nicotinreicherer Tabake wieder einstellen. Bei akuten Tabakvergiftungen stehen die Erscheinungen des Herzens und des Verdauungstraktes (Erbrechen, Durchfall) im Vordergrund.

Was die Menschen zum Tabakrauchen hinzieht, sind in erster Linie äußerliche Gründe, Nachahmungssucht, Sitte, Dokumentierung der Männlichkeit. Das Rauchen wird bald zu einer Sucht. Die angenehmen Empfindungen, die das Rauchen erzeugt, sind dafür weniger maßgebend, als das Verlangen, die Unlustempfindungen zu bannen, die die auch nur zeitweise Abstinenz hervorruft. Die Nicotinsucht ist in dieser Hinsicht ganz ähnlich anderen Suchten, dem Alkoholismus, dem Cocainismus, Morphinismus; sie ist aber ungleich harmloser, dadurch, daß verhältnismäßig wenig des Giftes und in verhältnismäßig ausgedehnten Zeiträumen resorbiert wird. Das Bedürfnis ist zum Teil veräußerlicht; so kann es bis zu einem gewissen Grade schon durch das Kauen eines Surrogats (Kaugummi), das Halten von leeren Pfeifen- oder Zigaretten-Spitzen im Mundwinkel (Mentholzigaretten und ähnliches) befriedigt werden. Diese Hilfsmittel sind oft Brücken zur Abgewöhnung.

Der Genußwert des Rauchens ist zum Teil auf die Geschmacksempfindung zurückzuführen, die die Aromastoffe und zwar je nach der Tabaksorte in sehr ungleicher Weise vermitteln. Die Hauptsache sind aber die resorptiven Wirkungen des Nicotins. Sie lassen sich im großen Ganzen als eine Reizung des vegetativen Systems definieren, die als allgemeine Belebung empfunden wird. Die nachfolgende Lähmung dieses Systems kommt bei mäßigem Rauchen nicht zur Geltung, dagegen tritt eine, allerdings individuell sehr ungleich ausgeprägte, zentrale Lähmung auf, die den sedativen Effekt des Rauchens bedingt. Zu den regelmäßig auftretenden Symptomen der chronischen Tabakvergiftung¹ gehört der

1) Obwohl ungleich harmloser als der Alkoholismus, wird das Tabakrauchen als eine unhygienische Verirrung vielfach systematisch bekämpft, meist von den gleichen lebensreformerischen Kreisen. So hat der bekannte Physiologe und Alkoholgegner v. Bunge auch eine kleine Kampfschrift „Die Tabak-Vergiftung“, Basel 1914, verfaßt, in welcher er als erster die Literatur über die Schädigung des Keimplasmas durch den Tabak zusammenstellte. Von ähnlichen Schriften seien genannt: Stanger, Tabak und Kultur; C. D. Isenberg, Der Tabak und seine Wirkung, 1917.

chronische Rachenkatarrh; diesem gesellen sich Nasen- und Kehlkopfkatarrhe zu. Zu den Frühsymptomen gehören Magenerscheinungen, wie Drücken, Appetitlosigkeit, Dispepsie, Erbrechen.

Schwerer sind die Symptome zu bewerten, die Störungen des Blutkreislaufs anzeigen: lebhaftes Herzklopfen, unregelmäßiger Puls bis zu tiefen Störungen in der Schlagfolge und im Rhythmus (*Delirium cordis*). Man spricht von „Tabakherzen“ besonders bei jungen Leuten, die, noch ehe genügende Gewöhnung eingetreten ist, stark rauchen. Es kommt dann zur Brustbeklemmung, Herzangst (*Angina pectoris vasomotoria*), mitunter asthmatischen Beschwerden. Bei stark ausgeprägtem und längere Zeit bestehendem Nicotinismus sind die Unregelmäßigkeiten des Pulses unreparabel; in schweren Fällen kommt es dann zur Vergrößerung der linken Herzkammer, Verhärtung der Coronararterien.

Die nervösen Schädigungen sind mannigfaltiger Art. Manche leiden mehr an Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfweh; andere sind reizbar, launisch; die Libido ist meist eher herabgesetzt. Die sexuelle Potenz kann völlig verloren gehen.¹ Objektiv wahrnehmbar sind Unsicherheit der Bewegungen, Neuralgien, mitunter krampfartige Zuckungen. Die Pupillen sind meist verengt und schwach reagierend. Eine Folge der reizenden Bestandteile des Rauches ist die meist auftretende Entzündung der Bindehaut des Auges. Dem Nicotin selbst zuzuschreiben ist dagegen die sogenannte Tabakamblyopie. Sie hat zentralen Ursprung und führt zu einer partiellen Farbenblindheit gegenüber Rot und Grün, Verminderung der Sehschärfe. Diese Erscheinungen sind wegen ihrer Bedeutung für den Eisenbahndienst von großem allgemeinen Interesse.

Durch den Abusus sind außer Minderjährigen, Nervösen und Herzkranken, besonders auch Tuberkulöse und Hypertoniker gefährdet. Der Nicotinismus wird, wahrscheinlich nicht mit Unrecht, zu den Ursachen der Arteriosklerose gezählt; starke Raucher sollen auch gewissen Infektionskrankheiten, wie besonders der Tuberkulose eher ausgesetzt sein. Zu den Erscheinungen des chronischen Nicotinismus gehören auch die bei den Arbeitern und Arbeiterinnen der Tabakfabriken beobachteten Gewerbekrankheiten.²

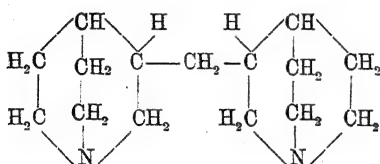
1) „Sehr beachtenswert sind auch die Beobachtungen, welche H. A. Depierris (*„Le Tabac“*, 1898, S. 241) als Marinearzt über die Abnahme des Geschlechtstriebes bei den rauchenden und Tabak kauenden Matrosen gemacht hat.“ (v. Bunge).

2) O. Weidanz, *Vierteljahrschr. f. gerichtl. Mediz.* III. 33. 66 (1907). — Von bemerkenswerten Veröffentlichungen über Nicotin- und Tabakwirkung seien noch genannt: E. Harnack u. H. Meyer, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.* 12. 366 (1880). — L. v. Frankl-Hochwart, *Die nervösen Erkrankungen der Tabakraucher*. 1912. — H. Blanc, *La mort par le tabac*. Dissert. Paris 1923.

Lupinenalkaloide. — Spartein

Die Einreihung der Lupinenalkaloide an dieser Stelle geschieht im Hinblick darauf, daß es sich jedenfalls um Derivate hydrierter Pyridin-(Piperidin)-Abkömmlinge handelt, daß gewisse Anzeichen für das Vorkommen ähnlicher Ringkombinationen sprechen, wie sie in Verbindung mit Chinolinkernen bei den Chinabasen (Chiningruppe) nachgewiesen sind, daß aber diese Vorstellungen noch nicht genügend gesichert sind und wir daher diese Alkaloide nur anhangsweise jenen Gruppen von Pyridin- und Piperidinbasen folgen lassen, bei denen zumindest das Hauptalkaloid in seiner chemischen Konstitution völlig aufgeklärt erscheint.

Als das repräsentative Alkaloid dieser Gruppe ist das Spartein zu betrachten. Über seine Konstitution ist aber das letzte Wort noch nicht gesprochen. Nach Moureu und Valeur¹ sollte dem Spartein die nachfolgende Konstitution zukommen: Es erscheint damit als eine Base, die



sich aus zwei symmetrisch angeordneten Kernen zusammensetzt, die durch eine β -ständige Methylengruppe zusammengefügt sind. Die Kerne selbst bauen sich aus kondensierten Piperidinen auf von der gleichen Konstitution, wie sie

in der sogenannten „zweiten Hälfte“ der Chinaalkaloide nachgewiesen sind (Chinuclidinkern). Da nun das Spartein eine ganz ähnliche Zusammensetzung (Bruttoformel) besitzt, wie die Lupinenalkaloide Lupanin und Oxylupanin und selbst außer in Spartium auch in Lupinenarten vorkommt, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die chemisch noch weniger erforschten Lupinenalkaloide eine analoge Konstitution wie das Spartein besitzen. Neuere Versuche zur Konstitutionserschließung des Lupanins² führen aber zu einer anderen Formulierung der Piperidinkerne, so daß derzeit weder der konstitutive Zusammenhang der Lupinenalkaloide, noch die Art der Heterocyklen klargestellt erscheint.

Wie weit in den nahe verwandten Untergruppen der Papilionaceen die Alkaloide der einzelnen Gattungen sich chemisch nahestehen, ist derzeit noch unklar. Während im Besenginster und gewissen Lupinen-

1) Ch. Moureu und A. Valeur, *Annal. Chim. Phys.* (8) **27**, 245, 297 (1912). — *Compt. rend. de l'acad.* **154**, 161, 309 (1912) — und frühere Bände (seit 1903).

2) H. Thoms und K. Bergerhoff, *Arch. d. Pharm.* **263**, 3 (1925).

arten das gleiche Alkaloid (Sparteïn) nachgewiesen wurde, treten in anderen Gattungen der Unterfamilie der Genisteae Alkaloide von anderem Typus auf, wie das Cytisin, das ein Derivat des Chinolins ist und in der nahe verwandten *Sophora angustifolium* das Matrin, das nach den Untersuchungen von H. Kondo und dessen Mitarbeitern wieder einer anderen chemischen Gruppe angehören dürfte, wiewohl seine Bruttoformel, $C_{15}H_{24}N_2O$, eine nahe Verwandtschaft zu den Lupinenalkaloiden vermuten ließe (Isomerie mit Lupanin).

Neuerdings ist übrigens in einer *Lupinus*-art ein Alkaloid gefunden worden, das seiner Zusammensetzung nach vielleicht einer weiteren, ganz anderen chemischen Gruppe als Sparteïn, Cytisin und Matrin angehört. Es ist dies das von Couch¹ beschriebene Spathulatin, $C_{33}H_{64}N_4O_5$, von *Lupinus spathulatus*.

Die Alkaloide, die wir hier zur Sparteïngruppe zählen, treten in folgenden Pflanzen auf:

Lupinus luteus,	gelbe	Lupine: Lupinin, Sparteïn,
„ niger,	schwarze	„ „ „
„ albus,	weiße	„ Lupanin
„ angustifolius,	blaue	„ „
„ perennis, perennierende		„ Oxylupanin, Lupanin
Spartium scoparium ² , Besenginster: Sparteïn, Sarothamnin, Genisteïn.		
Retama sphaerocarpa ³ ; Retamin.		

Den Alkaloiden kommen die folgenden Bruttoformeln zu:

Lupinin $C_{10}H_{19}NO$,	Lupanin $C_{15}H_{24}N_2O$
Sarothamnin $C_{15}H_{24}N_2$	Oxylupanin $C_{15}H_{24}N_2O_2$
Sparteïn $C_{15}H_{26}N_2$	Genisteïn $C_{16}H_{28}N_2$
Retamin $C_{15}H_{26}N_2O$.	

Die ungenügende Kenntnis der Lupinenalkaloide, die bei der Bedeutung der Lupinen als Futterpflanzen auffallen könnte, findet ihre Erklärung in der mehr negativen Rolle, die sie spielen. Eine praktische Anwendung findet nur das Sparteïn, das vor etwa 40 Jahren als Herzmittel empfohlen⁴, seither wiederholt fallen gelassen und erneut propagiert wurde. Im übrigen erscheinen die Alkaloide der Lupinen als unerwünschte Inhaltsstoffe, die als giftige und bittere Substanzen nach verschiedenen Verfahren (siehe unten) entfernt und beseitigt werden. Die Alkaloide spielen hier also eine wesentlich andere Rolle als in den beiden zuletzt behandelten Gruppen, bei der Coca und dem Tabak.

1) J. F. Couch, Journ. Amer. Chem. Soc. **46**. 2507 (1924).

2) Synonyma: *Cytisus scoparius*, *Sarothamnus scoparius*.

3) Synonym: *Genista sphaerocarpa*, also ebenfalls eine Ginsterart.

4) A. Langard, Therap. Monatshefte **1887**.

Sparteine (Lupinidin), $C_{15}H_{26}N_2$

Das Sparteine wurde 1851 von J. Stenhouse im Besenginster aufgefunden. Willstätter und Marx¹ konnten zeigen, daß das von Liebscher² in der gelben Lupine entdeckte flüssige und sauerstofffreie Alkaloid, dem der Name Lupinidin und die Zusammensetzung $C_8H_{15}N$ gegeben worden war³, der Formel $C_{15}H_{26}N_2$ entspreche und mit Sparteine identisch sei. Das gleiche Alkaloid findet sich auch in der schwarz-samigen Varietät (*Lupinus niger*). Das Sparteine findet sich nach Chevalier besonders im Frühjahr in größerer Menge (0,68%) in den Blättern und Zweigen des Ginsters. In der präparierten Droge (Pulver) soll es zum Teil an das Scoparin, dem gelben Farbstoff des Besenginsters, gebunden sein.⁴

Zur Gewinnung des Sparteins aus der Pflanze wird diese mit schwefelsäurehaltigem Wasser extrahiert, der Auszug eingeeengt, alkalisch gemacht und das Alkaloid im Wasserdampfstrom überdestilliert. Das Destillat mit Salzsäure neutralisiert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand über festem Kali destilliert, eventuell im Wasserstoffstrom rektifiziert.

Das so erhaltene Sparteine bildet ein farbloses Öl vom Siedepunkt 326°, schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Äther. Linksdrehend, $[\alpha]_D = -16,4^\circ$. Äußerst bitter. Starke, zweisäuerige Base, die gut kristallisierende Salze bildet. Therapeutisch verwendet wird das Sulfat, $C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 + 5H_2O$, leicht in Wasser und Alkohol lösliche Kristalle.

Zum Nachweis des Sparteins wurde von Jorissen⁵ der rote, voluminöse Niederschlag empfohlen, der sich bildet, wenn in die ätherische Lösung des Alkaloids, in welcher Schwefel suspendiert wurde, Schwefelwasserstoff eingeleitet wird. Coniin gibt nur eine orange gefärbte Trübung. Nach Grant, modifiziert von Couch⁶, ist folgende Reaktion für Sparteine spezifisch: Ein Streifen Filtrierpapier wird mit der Lösung des Alkaloids in Chloroform getränkt und nach dem Verdunsten des Lösungsmittels einige Sekunden in den Hals einer Flasche mit Bromwasser, dann in den einer Flasche mit starker Salpetersäure gehalten. Erwärmt man nun den Streifen auf einer heißen Fläche, so färbt er

1) R. Willstätter und W. Marx, Ber. d. d. chem. Ges. **37**. 2351 (1904).

2) G. Liebscher, Ber. d. landw. Instit. d. Univ. Halle a.S. 2. Heft (1880).

3) G. Baumert, Landw. Versuchsstat. **27**. 15 (1881). — **30**. 295. — **31**. 139 (1884). — Annal. d. Chem. **227**. 207 (1885). — S. a. E. Schmidt und L. Behrend, Arch. d. Pharm. **235**. 262 (1897). — E. Schmidt und C. Gerhard, ebd. **235**. 342 (1897). — G. Campani und G. Grimaldi, Gaz. chim. ital. **21**. 432 (1891).

4) L. Reutter, Arch. sc. phys. et nat. (4) **40**. 441 (1915). — J. Herzig und Tiring, Monatsh. f. Chem. **39**. 253 (1918).

5) A. Jorissen, Journ. Pharm. et Chim. (7) **4**. 251 (1911).

6) Grant, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **9**. 704 (1920). — J. F. Couch, Americ. Journ. Pharm. **97**. 38 (1925).

sich hellrot. Die übrigen Lupinenalkaloide sowie Nicotin geben diese Reaktion nicht.

Zur quantitativen Bestimmung eignet sich gut das Silicowolframat.¹

In den Mutterlaugen des Sparteinsulfats fand Valeur² eine nichtflüchtige, nichtkristallisierende Base, die aber mit Äthyl- und Methylalkohol, Benzol und Chloroform kristallisierende Verbindungen lieferte. Diese Base, Sarothamnin genannt, ist vielleicht ein Umwandlungsprodukt, da bei der Isolierung sehr hohe Temperaturen angewandt wurden. Linksdrehend; ungesättigt. Die Zusammensetzung $C_{15}H_{24}N_2$, deutet auf eine nahe Verwandtschaft zum Spartein. Mit dem Spartyrin, dem Oxydationsprodukt des Sparteins ist die Base isomer; sie konnte nicht zu Spartein reduziert werden.

Nach Abtrennung des Sarothamnins erhielt Valeur³ noch ein zweites linksdrehendes, aber flüchtiges Alkaloid, das Genistein, $C_{16}H_{23}N_2$. F. 60,5°, $Kp_5 = 140^\circ$. Das kristallisierende Hydrat mit 1 Mol H_2O zeigt $[\alpha]_D = -52,3^\circ$; F. 117°. Die Base ist gesättigt, zweisäuerig; kein CH_3 am Stickstoff.

Nach Busquet und Vischniac⁴, die die Wirkung der Droge mit jener der drei bisher bekannten Alkaloide verglichen, kommt noch ein weiterer wirksamer Stoff im Besenginster vor, der eine dem Adrenalin mindestens gleich starke vasokonstriktorische Wirkung besitzt. Er soll aber weder ein Alkaloid, noch ein Glukosid sein.

Konstitution des Sparteins. Nach den zahlreichen Untersuchungen, die Moureu und Valeur (l. c.) seit dem Jahre 1903 ausführten, sollte sich folgendes Bild von der Konstitution des Sparteins ergeben: Beide Stickstoffatome sind basischer Natur und tertiär gebunden; keine $N-CH_3$ -Gruppe. Spartein ist eine gesättigte Verbindung; es ist nicht reduzierbar und auch gegen Permanganat beständig. Mit Wasserstoffsuperoxyd entsteht ein N-Oxyd.⁵ Auch gegen Chromsäure ist es sehr widerstandsfähig und gibt erst in der Hitze und bei Gegenwart starker Schwefelsäure mehrere Oxydationsprodukte, von denen das Spartyrin, $C_{15}H_{24}N_2$, charakterisiert ist, als eine bei energischem Oxydationsvorgang entstehende ungesättigte Base. Ein weiteres Oxydationsprodukt, das Oxyspartein, $C_{15}H_{24}N_2O$, dem Lupanin isomer und von Ahrens⁶ bereits beschrieben, deutet nach Willstätter und Marx darauf hin, daß Spartein zwei tertiäre Kohlenstoffatome enthält.

1) M. Javillier, Bull. Scienc. Pharm. **17**. 315 (1910).

2) A. Valeur, Compt. rend. de l'acad. **167**. 26 (1918).

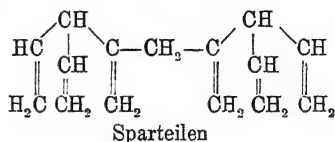
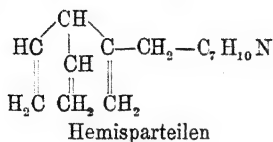
3) A. Valeur, ebd. **167**. 163 (1918).

4) H. Busquet und Ch. Vischniac, Compt. rend. soc. biol. **87**. 1116 (1922). — Bull. Scienc. Pharm. **30**. 461 (1923).

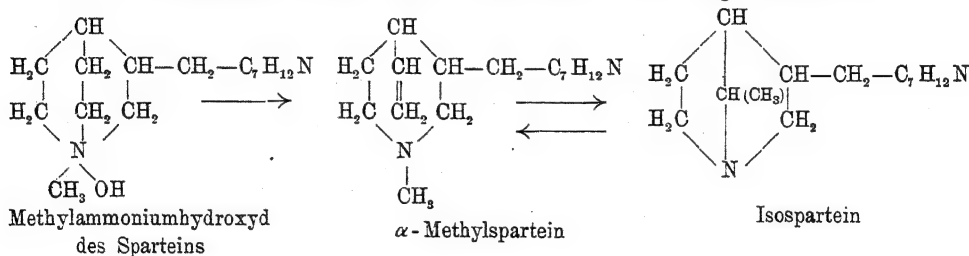
5) S. a. A. Valeur und E. Luce, Compt. rend. de l'acad. **168**. 1276 (1919). — In dem entstandenen Dioxyspartein sind die beiden Sauerstoffatome nicht gleichwertig.

6) F. B. Ahrens, Ber. d. d. chem. Ges. **24**. 1095 (1891). — **25**. 3607 (1892).

Beim Abbau des Sparteins nach Hofmann entstehen zunächst zwei stereoisomere Jodmethylate. Das eine derselben läßt sich in dreifacher Wiederholung des Abbauprozesses zunächst in Hemisparteilen, schließlich ins stickstofffreie Sparteilen, $C_{15}H_{20}$, überführen. Im ersteren ist nur die eine Hälfte des Moleküls vom Stickstoff befreit, im letzteren beide Hälften. Moureu und Valeur formulieren diese Abbauprodukte wie folgt:



Schon in der ersten Stufe des methylierenden Abbaus kann aber die Öffnung statt im äußeren, im inneren Ring erfolgen. Das Spartein-methylammoniumhydroxyd gibt dann beim Erhitzen ein Methylspartein, dessen Jodhydrat auf 125° erhitzt eine Umbildung erfährt, wobei wieder eine gesättigte bicyclische Verbindung entsteht, die nun als eine Kondensation von Pyrrolidinringen erscheint. Spartein gibt beim Erhitzen mit Zinkstaub die Pyrrolreaktion (s. S. 231). Wackernagel und Wolffenstein¹ wollten im Spartein selbst Pyrrolidinkerne nachgewiesen haben und stellten sich die Konstitution des Alkaloids so vor, daß in ihm zwei Nortropan-(Norhydrotropidin-)Reste mittels einer CH_2 -Gruppe verbunden seien. Die Bildung des isomeren Sparteins, Isosparteine, läßt sich nach Moureu und Valeur, die übrigens auch die entgegengesetzte Rückverwandlung durchzuführen vermochten², wie folgt verstehen:



Mit den Formulierungen von Moureu und Valeur harmonieren nicht die folgenden Erfahrungen: Die Symmetrie des Moleküls ließ sich nicht beweisen³; nach Germain⁴ erhält man bei der Oxydation von Spartein auch Bernsteinsäure, was auf eine zweigliedrige Verbindungskette $\text{>C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}<$ schließen läßt; nach Paterno⁵ reagiert Spartein mit Ketonen.

1) R. Wackernagel und R. Wolffenstein, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3238 (1904).

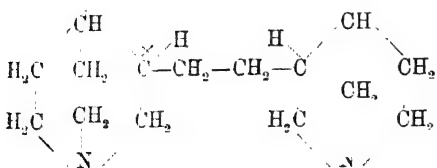
2) Ch. Moureu und A. Valeur, Compt. rend. de l'acad. **143**, 309 (1912).

3) S. a. L. Corriez, Bull. Scienc. Pharm. **19**, 468, 527, 533, 602 (1912).

4) A. Germain, Gaz. chim. ital. **42**, I, 447 (1912).

5) E. Paternò, Gaz. chim. ital. **44**, II, 99 (1914).

Neuerdings sind auf Grund weiterer Beobachtungen Wolffenstein und Reitmann¹ zu nebenstehender Sparteinformel gelangt. Sie fanden, daß Spartein nur gegen Lackmus und Methylorange als zweisäurige Base,



gegen Phenolphthalein dagegen als einsäurige sich verhalte. Ebenso verhalten sich die asymmetrisch gebauten Moleküle von Chinin und Nicotin, während das symmetrische, synthetisch gewonnene γ, γ -Dipi-

peridyl sich bei der Sättigung durch Säuren auch in Gegenwart von Phenolphthalein als zweisäurig erweist. Die von ihnen angegebene asymmetrische Formel erklärt sowohl die Pyrrolreaktion, wie die Bildung von Bernsteinsäure. Durch Behandeln mit Hypobromit gelang es, zwei Wasserstoffatome wegzuoxydieren. Das so entstandene Dehydrospartein, $C_{15}H_{24}N_2$, ist eine kristallisierende Base; die Doppelbindung dürfte an den mit \times bezeichneten Stellen, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, eingetreten sein. Diese beiden Kohlenstoffatome dürften im Sparteinmolekül, das schwach linksdrehend ist (s. o.), einen stark rechtsdrehenden Anteil darstellen, da der Eintritt der Doppelbindung, das Dehydrospartein zu einem stark linksdrehenden Körper ($[\alpha]_D^{18} = -258^\circ$) macht. Dieses Dehydrospartein ist durch Drehungsvermögen, Schmelzpunkt deutlich vom isomeren Spartyrin verschieden. Die Hydrierung des Dehydrosparteins gelingt nur auf katalytischem Wege und führt nicht zum Spartein zurück, sondern zum isomeren Pseudosparteine, einer flüssigen Base, $[\alpha]_D^{18} = -49,8^\circ$, die nicht mit dem von Moureu und Valeur beschriebenen Isosparteine identisch ist.

Sparteine ist wahrscheinlich wenig giftig. Griffé gab in seiner Dissertation (Nancy 1886) an, 0,4 g Sparteinsulfat selbst eingenommen und außer einer Eingenommenheit des Kopfes nichts wesentliches beobachtet zu haben. Tödliche Vergiftungen, die durch Lähmung der Atmung hervorgerufen wurden, sind nur bei Versuchstieren beobachtet worden. Die Angaben differieren aber stark; nach Mitchell (1861) sterben Kaninchen nach 0,25 g innerhalb einiger Stunden, nach Schroff (1873) tötet schon ein Tropfen nach wenigen Minuten. Das Sparteine wird meist dem Coniin oder Nicotin pharmakologisch an die Seite gestellt (s. S. 352), doch ist es offenbar ungleich weniger giftig. Die relative Harmlosigkeit dürfte ein Hauptgrund sein, weshalb man das Sparteine immer wieder, besonders auch in den letzten Jahren als Herzmittel empfiehlt, obwohl die klinischen Erfahrungen recht wechselnde Ergebnisse liefern und die pharmakologische

1) R. Wolffenstein und J. Reitmann, Biochem. Zeitschr. 186, 269 (1927).

Analyse der Herzwirkung keine gesicherten Einblicke gestattet, so oft eine solche auch versucht wurde.¹

In den Arzneischatz wurde der Besenginster durch Cullen 1789 eingeführt. In der Volksmedizin für eine ganze Anzahl Leiden angewandt, wurde die Pflanze besonders als Diuretikum empfohlen. Diese Wirkung kommt aber den Alkaloiden nicht oder nur in Gemeinschaft mit stickstofffreien Bestandteilen (Scoparin) zu.

Die zentrale Wirkung des Sparteins ist gering; es ist ein schwaches Narkotikum. Es lähmt in der Art des Curare die motorischen Nervenendigungen. Die Respirationslähmung ist damit erklärt; sie ist also peripher bedingt. Die glatte Muskulatur wird nach kurzer Hemmung stimuliert, die willkürliche bleibt unbeeinflusst.² Am Auge erzeugt es Mydriasis.

Am Herzen wird die Pulsfrequenz herabgesetzt, die einzelnen Kontraktionen (Systolen) in ihrem Ausmaße verringert, die Reizleitung verlangsamt. Indikationen sind nach Hildebrandt³ Irregularitäten des Herzens, wie *Arrhythmia perpetua*, wo sonst das viel giftigere Chinidin verwendet wird; nach Eichhorst (1888) sind gute Wirkungen bei asthmatischen Herzleiden zu erwarten. Im übrigen steht es als Herzmittel meist weit hinter Digitalis- und Strophantuspräparaten und ist erst in solchen speziellen Fällen von Interesse, wo diese versagen. Die einfache Maximaldosis des Schweiz. Arzneibuches ist 0,2 g Sparteinsulfat.

Das Oxyspartein ist noch ungiftiger als das Spartein (nach Heathcote, l. c. nur $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{6}$ so toxisch), hat keinen Einfluß auf das Herz (Kaninchen, Kröten). Hürthle⁴ hatte eine Verbesserung der Herztätigkeit gefunden (Hunde, Frösche). Nach Langlois und Maurange⁵ übertrifft es sogar das Spartein als Herztonikum bei Chloroformnarkosen. Dehydro- und Pseudosparteïn wirken nach H. Rosenberg⁶ ganz ähnlich wie Sparteïn, sind aber toxischer, insofern sie Atmung und Reflexe rascher lähmen.

Lupinin, $C_{10}H_{19}NO$

Unter Lupinin verstand man längere Zeit das Alkaloidgemisch aus Lupinensamen, die pharmakologischen Angaben bezogen sich daher meist auf unreine Präparate. Solche sind schon seit 1835 (Cassola) bekannt.

1) Siehe besonders in Mercks Jahresbericht 1917/1918, S. 73. — Die ältere Literatur auch bei A. R. Cushny und Matthews, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**. 141 (1895).

2) R. Heathcote, Journ. Pharm. and exp. Therap. **27**. 431 (1926). — Von neuerer Literatur s. noch: Delas und Soula, Presse Médicale, **1925**, S. 1685. — A. Schwartz, Compt. rend. soc. biol. **89**. 584 (1923). — C. v. Noorden [Therap. Halbmonatsh. **34**. 31 (1920)] bezeichnet Sparteïn als ein wertvolles Analepticum, das oft bessere Wirkung zeigt als eine 10fach größere Gabe von Coffeindoppelsalz.

3) F. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **101**. 136 (1924). — H. Bohnenkamp und F. Hildebrandt, ebd. **102**. 244 (1924).

4) K. Hürthle, ebd. **30**. 141 (1892).

5) Langlois und Maurange, Compt. rend. de l'acad. **121**. 263 (1895).

6) H. Rosenberg, Biochem. Zeitschr. **186**. 276 (1927).

Das reine Lupinin bildet Kristalle, die bei 68° schmelzen, sich in Wasser, Alkohol und Äther leicht lösen und mit Wasserdämpfen flüchtig sind. Die Lösungen schmecken bitter; sie sind linksdrehend. Die Base besitzt einen angenehmen, fruchtähnlichen Geruch und ist noch weniger giftig als Spartein.

Das Lupinin begleitet das Spartein in der gelben und schwarzen Lupine. Es dürfte auf ein gleiches Ringskelett wie Spartein zurückzuführen sein.

Nach Willstätter und Fourneau¹ ist das Alkaloid als gesättigter primärer Alkohol aufzufassen, der bei der Oxydation mit Chromsäure eine gut kristallisierende Verbindung, die Lupininsäure $C_9H_{16}N \cdot COOH$ liefert. Der Stickstoff ist tertiär gebunden und zwei Ringen gleichzeitig zugehörig, denn bei der erschöpfenden Methylierung des Lupinins wurden in den beiden ersten Phasen tertiäre Alkamine und erst in der dritten Reaktionsstufe Trimethylamin und eine stickstofffreie, nicht näher untersuchte Verbindung der Formel $C_{10}H_{15}OH$ erhalten.

Luparin $C_{15}H_{24}N_2O$

Luparin findet sich in der weißen, blauen und perennierenden Lupine. Die aktive Form wurde schon 1867 von Eichhorn aufgefunden, die inaktive Form, die daneben in der weißen Lupine vorkommt, von Soldaini² 1892.³

Das freie d-Luparin kristallisiert schwer; Nadeln aus Petroläther, F. 44° . Destilliert unzersetzt bei $215-220^{\circ}$ und 10 mm Druck. $[\alpha]_D = +83,2^{\circ}$. Goldsalz, F. 190° . Zur Charakterisierung eignet sich am besten das Pikrat, feine Nadeln aus Alkohol, F. 180° . d, l-Luparin, F. 99° ; beide Basen sind in Wasser und organischen Lösungsmitteln leicht löslich, reagieren stark alkalisch.

Luparin ist eine einsäurige Base, die nur ein tertiäres Stickstoffatom enthält. Nach Soldaini, sowie Davis und Callson sollte Luparin durch Brom in alkoholischer Lösung in zwei hydroxylhaltige einfachere Basen gespalten werden. Diese Reaktion findet aber nach A. Beckel¹ nicht statt. Die aus dem Jodmethylat mit Silberoxyd erhaltene Ammoniumbase spaltet bei 210° Methylalkohol ab unter Rückbildung von unverändertem Luparin. Eine Ringsprengung findet mit Bromcyan statt. Bei

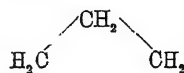
1) R. Willstätter und E. Fourneau, Ber. d. d. chem. Ges. **35**. 1910 (1902).

2) A. Soldaini, Arch. d. Pharm. **230**. 61 (1892). — **231**. 321, 481 (1893). — **240**. 260 (1902). Gazz. chim. ital. **23**. I, 143 (1893). — **25**. I, 352 (1895). — **27**. II, 191 (1897). — **33**. I, 428 (1903). — Boll. Chim. Farm. **41**. 37 (1902). — **42**. 113 (1903). — **44**. 85 (1905).

3) Zur Gewinnung der Lupinenalkaloide, im besonderen des d, l-Luparin s. auch J. Ranedo, Annal. soc. espan. Fis. Quim. **20**. 527 (1922).

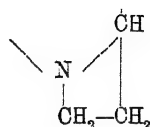
4) A. Beckel, Arch. d. Pharm. **249**. 329 (1911). — **250**. 691 (1912). — G. Molander, Ber. d. pharm. Ges. **31**. 265 (1921).

der Zinkstaubdestillation entsteht ein Kohlenwasserstoff und mehrere Basen, darunter wahrscheinlich α -Äthylpyridin und eine Base von doppeltem Molekulargewicht. Diese Beobachtungen (H. Thoms und K. Bergerhoff, l. c.) sprechen dafür, daß die eine Hälfte des Moleküls einem α -substituierten Piperidin mit nebenstehender Ringkombination entspricht.



Die beiden Formen des Lupanins schmecken bitter und sind gleich giftig.*

Oxylupanin, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, ist vielleicht ein Kunstprodukt, das erst bei der Isolierung der Alkaloide entsteht. Die Samen der blauen Lupinen enthalten nach Beckel (l. c.) 0,9—1,2% Alkaloide, davon $\frac{1}{5}$ in der Samenschale. Etwa 38% der Rohalkaloide kommen auf das Oxylupanin. Es ist das Monohydroxylderivat des l-Lupanins und läßt sich zu diesem wieder reduzieren.¹ Kristallisiert in rhomb. Prismen, F. 76—77° (mit 2 Mol. Kristallwasser, wasserfrei bei 172—174°).



Retamin, $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, bildet farblose Nadeln. F. 162°, rechtsdrehend. Zweisäurige, starke Base. Gibt ähnliche Reaktionen wie Spartein, dessen Hydroxylderivat es sein könnte. Physiologisch unwirksam.²

Lupinenentbitterung. Die Untersuchung der Lupinenalkaloide ist seinerzeit durch die Lupinenkrankheit, die besonders Schafe befiel, angeregt worden (Liebscher). In der Tagesration eines Schafes wären zwar genügend große Mengen der Alkaloide (Lupinin, Spartein, gelbe Lupine) vorhanden, um ein Schaf zu töten, doch wird das Kraut im Magen der Tiere so unvollkommen ausgelaugt, daß die Tiere davon keinen Schaden nehmen. Es stellte sich dann heraus, daß die gelbsuchtartige Krankheit (Lupinose), an welcher die Tiere zugrunde gingen, mit den Alkaloiden nichts zu tun habe, der Giftstoff vielmehr durch einen Pilz erzeugt werde, von welchem die Lupinen damals befallen wurden.³

Wenn die Frage der Entbitterung der Lupinen neuerdings und besonders in Deutschland während des Weltkriegs aktuell wurde, so hängt dies einzig mit dem Bestreben zusammen, die sehr eiweißreichen Samen einer höheren Be- und Verwertung zuzuführen. Die Entbitterung geschieht durch Extraktion, wofür eine große Anzahl von Vorschlägen mit vielfach geringen Modifikationen vorliegen.⁴ Über Versuche, durch Zuchtwahl

1) A. Beckel, Arch. d. Pharm. **248**, 451 (1910).

2) Battandier und Malosse, Compt. rend. de l'acad. **125**, 360, 450 (1897).

3) Kühn, Die Schmarotzerpilze der Lupinenpflanze und die Bekämpfung der Lupinenkrankheit der Schafe, Halle 1881. — Arnold, Ber. d. d. chem. Ges. **16**, 461 (1883).

4) Nach H. Thoms und H. Michaelis durch Alkoholextraktion, D. R. P. 307007, nach Aufschließung durch Alkalien, D. R. P. 320559. — Nach J. D. Riedel, A. G., D. R. P. 319591, durch Extraktion der mit Alkalien behandelten Samen mit Trichloräthylen, dann mit Alkohol. — Nach C. F. Hildebrandt und Br. Rewald, D. R. P. 329216,

die Alkaloidmenge zu verringern s. Th. Römer.¹ Bei der Entbitterung kann man nach E. Beckmann den ursprünglichen Gehalt der Samen von 1—1,5% auf 0,01% herunterdrücken. Nach der Vorschrift des deutschen Reichsgesundheitsamts darf der Alkaloidgehalt der für die menschliche Ernährung bestimmten entbitterten Samen höchstens 0,2% betragen.² Zur Brots Streckung wurden 15—20% Lupinenmehl dem gewöhnlichen zugesetzt. Für die menschliche Ernährung spielen die Lupinen jetzt kaum eine Rolle mehr. Während des Krieges und in den ersten Nachkriegsjahren wurden verschiedene Verfahren ausgearbeitet, um die Samen³ auch als Kaffe-Ersatz⁴, zu Suppen-Würzen⁵ und ähnlichem zu verwerten. Bei den Entbitterungsprozessen gehen etwa 20—30% der Inhaltsstoffe verloren. Man hat auch diese zu verwerten gesucht. Eine nützliche Verwertung der den Ablaugen entziehbaren Alkaloide ist aber nicht gefunden worden. Als eine arge Verirrung ist die Bereitung von Lupinenbier zu betrachten, das es übrigens schon im Altertum gegeben haben soll.

Über die Bestimmung des Alkaloidgehalts bzw. des Entbitterungsgrades der Lupinensamen liegen ebenfalls zahlreiche Vorschläge vor. Nach C. Brahm und G. Andresen⁶ kommen hauptsächlich die folgenden drei Methoden in Betracht:

Wasser, Methylalkohol, Benzol; D. R. P. 327368, Wasser, Salzlösung, Salzsäure; s. auch Br. Rewald, Chem.-Ztg. 45. 1053 (1921). — P. Bergell, D. R. P. 335646, Wasser von 55—60°, 2%ige Kochsalzlösung. — P. Bergell und P. Boll, D. R. P. 363545, Ansetzen mit Wasser, Schimmelbildung. — E. Beckmann, D. R. P. 339029, Wasser von 40—70°. Nach E. Beckmann, Chem.-Ztg. 45. 1149 (1921). — 46. 473 (1922). — 47. 301 (1923) bietet die Verwendung von Salzlösung keinen Vorteil, die Schimmelbildung verdrängt den bitteren Geschmack nicht und entwertet nur die Samen. Weitere Verfahren: D. R. P. 306430, 299686, 334589, 323985, 307740, 312948, 307180 u. a. — Siehe auch M. Winckel, Die Lupine. 1920. — F. Boas und F. Merckenschlager, Die Lupine als Objekt der Pflanzenforschung, 1923.

1) Th. Römer, Landw. Jahrb. 50. 433 (1917).

2) Pferde fressen auch halbentbitterte Lupinen gern und ohne Schaden. „Für die Fütterung der pflanzenfressenden Haustiere mit Lupinen empfiehlt es sich, einen Teil der bitteren Alkaloide durch Auslaugen zu entfernen und die Tiere durch langsames Ansteigen an dieses entbitterte Futter zu gewöhnen“ (Kobert).

3) Auch die Samenschalen, s. H. Thoms und H. Michaelis, D. R. P. 305604, 317931; nach R. Kobert auch die Lupinenwurzeln.

4) R. Kobert, Chem.-Ztg. 42. 245 (1918) und M. Gonnermann, ebd. 42. 296 (1918) — Zeitschr. angew. Chem. 32. 40 (1919) fanden solche Präparate frei von Alkaloiden und völlig unschädlich. Entgegen früheren Annahmen enthalten die Lupinensamen nach Kobert kein Saponin. Die blaue Lupine enthält ein „Phasin“ (R. Kobert und Muenck, Landw. Versuchsstat. 85. 396 [1914]). Die Lupinen sollen auch nichtalkaloidische Bitterstoffe enthalten. Im allgemeinen scheinen aber Entgiftung und Entbitterung parallel zu gehen.

5) Brauer und Loesner, Chem.-Zeitg. 41. 859 (1917).

6) C. Brahm und G. Andresen, Zeitschr. angew. Chem. 39. 1348 (1926).

1. Verfahren des Reichsgesundheitsamts — Thoms.¹ Prinzip: Extraktion mit Äther-Chloroform des mit Alkali versetzten Lupinenmehls, Aufnehmen in $\frac{n}{100}$ Salzsäure, Rücktitration mit $\frac{n}{100}$ Natronlauge mit Jodeosin als Indikator. 1 ccm $\frac{n}{100}$ HCl entspricht 0,00248 g Alkaloide.

2. Verfahren nach Sabalitschka und Zaher.² Extraktion des mit Natronlauge und Gips zu einer pulvrigen Masse verriebenen Materials mit Äther-Chloroform. Bestimmung des Alkaloidgehalts eines abpipetierten Anteils der Äther-Chloroformlösung, ähnlich wie oben.

3. Verfahren nach Mach und Lederle.³ Die extrahierten Alkaloide werden nicht titrimetrisch, sondern durch Fällung mit Kieselwolframsäure bestimmt.⁴

Man erhält zu geringe Werte, wenn man die Äther-Chloroform-Auszüge mit Wasser auswäscht.⁵

6. Heterocyklische Basen der Indolgruppe.

Ein großer Teil der Pflanzenalkaloide, der die wichtigsten therapeutisch verwendeten Basen einschließt, ist chemisch zu den Derivaten des Indols, des Chinolins und des Isochinolins zu zählen. Diesen Grundsubstanzen ist konstitutiv gemeinsam, daß ihr stickstoffhaltiger Ring mit einem Benzolkern kondensiert erscheint (s. S. 21). Im Chinolin und Isochinolin ist der stickstoffhaltige Sechsring (Pyridinring) mit dem Benzolring kondensiert, im Indol der Fünfring des Pyrrols.

Die Verbreitung der natürlichen Indol- und Isochinolinbasen läßt sich verstehen, seitdem deren genetische Verwandtschaft mit allgemein verbreiteten Aminosäuren der Proteine immer wahrscheinlicher gemacht werden konnte. Erscheinen die aromatischen Aminosäuren danach als Ausgangsstoffe für die phytochemische Umwandlung zu Isochinolinalkaloiden, so ist das Tryptophan als Baumaterial der Indolderivate anzusprechen.

1) H. Thoms und H. Michaelis, Jahresber. d. Vereinig. f. angew. Bot. **16**. 38 (1918). — C. Brahm, Zeitschr. angew. Chem. **35**. 45 (1922). — Zeitschr. f. öffentl. Chemie **1919**, S. 246.

2) Th. Sabalitschka und M. W. Zaher, Zeitschr. angew. Chem. **37**. 299 (1924).

3) F. Mach und P. Lederle, Landw. Versuchsstat. **98**. 117 (1921). — F. Mach, ebd. **104**. 226 (1925) [Trennung der flüchtigen von den nichtflüchtigen Alkaloiden durch Wasserdampfdestillation].

4) Über die Bestimmung des Alkaloidgehalts verschiedener Lupinusarten mit Silicowolframsäure s. auch A. Guillaume, Bull. Scienc. Pharmac. **30**. 604 (1923).

5) Zur Kritik der Bestimmungsmethoden und Entbitterungsverfahren s. auch F. Honcamp, E. Müller, F. Pommer und R. Soika, Landw. Versuchsstat. **102**. 261 (1924). — **103**. 213 (1924). — Über den absoluten und prozentualen Alkaloidgehalt der einzelnen Teile von *Lupinus luteus* während der Vegetation siehe Th. Sabalitschka und C. Jungermann, Biochem. Zeitschr. **163**. 445 (1925).

Daß das Indol ein biologisches Abbauprodukt des Tryptophans darstellt, ist längst bekannt, länger als das isolierte Tryptophan. Es empfiehlt sich auch aus diesem Grunde, die chemische Grundsubstanz dieser Gruppe, das Indol, an die Spitze unserer Beschreibung der Indolderivate zu stellen.

Indol, C_8H_7N . Im Verlaufe seiner klassischen Untersuchungen über den Indigo, gelangte A. v. Baeyer durch Reduktion des Isatins zu zwei Verbindungen, die er als Dioxy- bzw. Oxyderivate einer hypothetischen Muttersubstanz, des Indols, bezeichnete. Durch die damals neu aufgefundene Methode der Reduktion durch Erhitzen mit Zinkstaub konnte v. Baeyer das Oxindol zu Indol reduzieren (1866). Das Indol ist seither durch verschiedene Synthesen zugänglich geworden. Da das Indol auch bei pyrogenen Vorgängen entsteht, hätte man es wohl unter den zahlreichen Produkten der Kohlendestillation vermuten können. Der Nachweis im und die Gewinnung aus dem Steinkohlenteer gelang indessen erst 1910 R. Weisgerber.¹ Synthetisch kann man Indol nach Weerman² aus o-Nitrozimtsäureamid oder noch einfacher aus den Zwischenprodukten der technischen Indigosynthese gewinnen (Phenylglycin-o-carbonsäure gibt bei der Alkalischemelze Indoxylsäure, die nach Abspaltung von CO_2 und Reduktion des gebildeten Indoxyls in Indol übergeht). Eine präparativ brauchbare Synthese ist auch die Umwandlung des o-Aldehydophenylglycins mittels Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in Indol.³

Für die Synthese von Indolderivaten hat sich besonders die Methode von E. Fischer fruchtbar erwiesen, die auf der Ringschließung beim Erhitzen von Arylhydrazonen von Aldehyden, Ketonen usw. mit Chlorzink beruht. So entsteht z. B. Skatol im Sinne des folgenden Schemas:⁴

1) R. Weisgerber, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3520 (1910). — Man kann das Indol über die Natriumverbindung in Ausbeuten von 3—5% aus dem zwischen 220—260° siedenden Anteil der Schweröle gewinnen. Neuerdings hat O. Kruber, Ber. d. d. chem. Ges. **59**, 2752 (1926) auch 2-, 3-, 5- und 7-Methylindol in den Teerölen nachgewiesen. R. Meyer hat in seinen systematischen Untersuchungen über die Bildung der Teerbestandteile durch pyrogene Acetylen-Kondensationen auch ganz kleine Mengen von Indol aus Acetylen und Ammoniak erhalten [R. Meyer und H. Wesche, Ber. d. d. chem. Ges. **50**, 422 (1917)]. Tschitschibabin hatte Indol neben Lepidin und anderen Verbindungen erhalten durch pyrogene Kondensation von Acetylen und Anilin. Die Ausbeuten konnten von R. Majima, T. Unno und K. Ono [Ber. d. d. chem. Ges. **55**, 3854 (1922)] bis auf 34% des angewandten Anilins verbessert werden (s. auch Tryptophansynthese).

2) R. A. Weerman, D. R. P. 213713. — Annal. d. Chem. **401**, 1 (1913). — S. auch Pschorr und Hoppe, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 2543 (1910). — Thiele und Dimroth, ebd. **28**, 1411 (1895). — C. Nenitzescu, ebd. **58**, 1063 (1925).

3) W. Glund, ebd. **48**, 421 (1915).

4) Über den Mechanismus der Fischerschen Indolsynthese s. G. Reddelien, ebd. **54**, 3121 (1921). — Sv. Bodforss, ebd. **58**, 775 (1925). — G. Reddelien, Annal. d. Chem. **388**, 179 (1912). — Wieland, Die Hydrazine S. 124. — A. Korczynski und L. Kierzek, Gazz. chim. ital. **55**, 361 (1925).



Das Skatol oder β -Methylindol, ein Begleiter des Indols bei der Eiweißfäulnis, hat seinen Namen von dem fäkalartigen Geruch erhalten, der diesen beiden Verbindungen eigen ist. Es erregte Aufsehen, als A. Hesse¹ 1899 das Indol als wesentlichen Bestandteil des zu Parfümerien verwendeten Jasminblütenöls nachwies. Tatsächlich erwies sich das ganz reine Indol besonders in starker Verdünnung von angenehmem Geruch. In den frischen Blüten ist es wahrscheinlich nicht in freier Form vorhanden, doch bildet es sich beim Welken und bei der sogenannten „Enfleurage“.² Später ist es noch in zahlreichen Blütenölen gefunden worden, so neben Anthranilsäureester (s. S. 107), dessen Herkunft vom Tryptophanumbau nunmehr ebenfalls recht wahrscheinlich erscheint (s. S. 105), im Öl von *Robinia pseudacacia*³ und von *Cheiranthus cheiri*.⁴ Viele Citrusarten hauchen Indol mit anderen Blütenriechstoffen aus. Indol ist weiter nachgewiesen bei *Hevea brasiliensis*, *Randia formosa*, *Coffea liberica*, *Visnea mocanera* u. a.

Indol entsteht neben Skatol beim Schmelzen von Eiweißstoffen mit Kali, ferner beim bakteriellen Abbau von tryptophanhaltigen Proteinen⁵ durch Fäulniserreger und zahlreichen anderen Mikroben. Es findet sich daher in den Fäces, in gefaulten Fleischwaren (Würsten), im normalen Harn⁶ in kleinen Mengen, in pathologischen Fällen auch in anderen Körperflüssigkeiten.⁷

Indol bildet glänzende weiße Blättchen, die bei 52° schmelzen. Leicht flüchtig mit Wasserdampf. Kp. 253°. Ziemlich leicht löslich in heißem Wasser und organischen Lösungsmitteln. Sehr schwache Base. Bildet mit Säuren keine beständigen Salze. Der mit Salzsäure befeuchtete Fichtenspahn wird kirschrot gefärbt; mit salpetriger Säure entsteht ein roter Niederschlag. Charakteristische Farbenreaktionen mit Nitroprussidnatrium, mit p-Dimethylaminobenzaldehyd. Pikrat, rote Nadeln, zur Abscheidung und Bestimmung geeignet.

1) A. Hesse, Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2611 (1899).

2) A. Hesse, ebd. **34**, 2929 (1901). — R. Cerighelli, Comp. rend. de l'acad. **179**, 1193 (1924).

3) Elze, Chem.-Ztg. **34**, 814 (1910).

4) Kummert, ebd. **35**, 667 (1911).

5) Daher z. B. nicht bei der Fäulnis von Gelatine.

6) Von O. Cohnheim (1900) angegeben, von M. Nencki, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 201 (1901) bestritten, neuerdings von A. Labat [Compt. rend. de la Soc. de Biol. **83**, 1089 (1920)] gefunden. Siehe auch W. v. Moraczewski und E. Herzfeld, Biochem. Zeitschr. **51**, 314 (1913).

7) Nähere Angaben über Indolbildner, Indolausbeute aus abgebauten Proteinen usw. s. im Biochem. Handlex. von Abderhalden, Bd. **4**, 844 (1911). — **9**, 228 (1915). — **11**, 312. (1924).

Per os eingenommenes Indol wird hauptsächlich mit Schwefelsäure gepaart ausgeschieden. Auf Frösche wirkt Indol ähnlich toxisch wie Phenol. Für Kaninchen sind 1,5—2 g subcutan tödlich. Dosen bis zu 2 g täglich erwiesen sich am Menschen wenig giftig. Auch größere Haustiere scheinen Gaben von mehreren Gramm zu ertragen. Nach Nencki¹ erzeugen 2 g pro die beim Hunde Diarrhoe und Hämaturie. Einwirkung auf die Darmbewegung², das Herz.³

Skatol, C_9H_7N , β -Methyldiol, ist wie die folgenden Verbindungen ebenfalls ein Abbau- und Fäulnisprodukt der Eiweißstoffe, bzw. des Tryptophans. Aufgefunden im Stammholz von *Celtis reticulosa*, im Holz von *Nectandra spec.* Blättchen von äußerst unangenehmem, fäkalartigem Geruch. F. 95°. In Wasser viel schwerer löslich als Indol.

Die Indolcarbonsäure (β) ist nur von H. C. de Graff⁴ als biogenes Abbauprodukt des Tryptophans angegeben worden und zwar neben der hauptsächlich entstehenden Indolelessigsäure bei der Einwirkung von Paratyphusbacillen. F. 218°.

Skatolcarbonsäure, Indolelessigsäure (β) $C_{10}H_9NO_2$, $[C_8H_6N \cdot CH_2 \cdot COOH]$, als Stoffwechselprodukt höherer Pflanzen noch nicht sicher nachgewiesen. Vielleicht neben Skatol im Holz von *Celtis reticulosa*. Blättchen. F. 165°. Über den Schmelzpunkt erhitzt, wird unter CO_2 -Verlust Skatol gebildet. In heißem Wasser mit saurer Reaktion löslich.

Skatolelessigsäure, Indolpropionsäure (β), $C_{11}H_{11}NO_2$, aus Eiweiß durch bakteriellen Abbau; nicht bei höheren Pflanzen beobachtet. Glänzende Prismen oder Täfelchen. F. 134°.

l-Indolmilchsäure⁵, $C_{11}H_{11}NO_3$, $[C_8H_6N \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot COOH]$, aus Tryptophan durch Einwirkung von *Oidium lactis* bei Gegenwart von Zucker und Salzen. Kristalle. F. 99°. Schwach linksdrehend.

Indolbrenztraubensäure, $C_{11}H_9NO_3$, ist bisher nur synthetisch von Ellinger und Matsuoka⁶ gewonnen worden. Im Organismus des Kaninchens geht sie in Kynurensäure über; nach Ellinger dürfte sie das erste Abbauprodukt des Tryptophans im normalen intermediären Stoffwechsel darstellen. Schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Äther.

1) M. Nencki, Ber. d. d. chem. Ges. **9**. 300 (1876) — E. Wang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**. 557 (1899). — Dagegen E. Baumann und L. Brieger, ebd. **3**. 255 (1879).

2) B. Danilewsky, Arch. f. d. ges. Physiol. **125**. 373 (1908). — M. Guggenheim und W. Loeffler, Biochem. Zeitschr. **72**. 303 (1916).

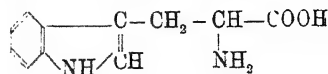
3) B. Danilewsky, l. c. — Waddell, Journ. Pharmacol. and experim. Therapeut. **31**. 205 (1927).

4) H. C. de Graff, Bull. Scienc. Pharmacol. **23**. 257 (1916).

5) F. Ehrlich und Jacobsen, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 888 (1911).

6) A. Ellinger und Z. Matsuoka, Zeitschr. f. physiol. Chem. **109**. 259 (1920).

Tryptophan, β -Indol- α -aminopropionsäure, $C_{11}H_{12}N_2O_2$, ist erst 1901 von F. G. Hopkins und S. W. Cole isoliert worden. Durch die Farbenreaktionen, sowie die charakteristischen Fäulnisprodukte ist aber der Indolkomplex der Proteine schon lange aufgefallen (Proteinochrom, Chromogen [Krukenberg 1884], Proteinochromogen [Stadellmann 1890], Tryptophan [Neumeister 1890]). Tryptophan, d. h. das „bei der tryptischen Eiweißverdauung Erscheinende“, kann in Eiweißhydrolysaten leicht durch die Violettfärbung mit Chlor oder Brom¹ erkannt werden. Es kommt meist nur in sehr geringer Menge vor, ist aber als durch andere Aminosäuren unersetzbar, für die Ernährung von größter Bedeutung. In freiem Zustand wurde es von E. O. v. Lippmann² in bleichen Rübenschößlingen gefunden; früher schon ist es von E. Schulze und E. Winterstein³ durch Reaktionen in Keimpflanzen von *Lupinus albus* und *Vicia sativa*, sowie in Samenhülsen von *Pisum sativum* nachgewiesen worden. Bei der Hydrolyse von Eiweißstoffen durch Säuren wird es leicht zerstört und fehlt daher meist unter den Produkten der Säurespaltung. Es ist nicht enthalten im Leim und im Zein aus Mais. Das Glycinin der Sojabohne enthält 1,37%, das Gliadin des Weizens ca. 1%. Meist findet man viel weniger.



Aus Casein erhielten Hopkins und Cole eine maxinale Ausbeute von 1,5% Tryptophan. Nach ihrer kolorimetrischen Bestimmung fanden O. Fürth und E. Nobel 2%, Herzfeld nach seiner Methode nur 0,51%; s. a. Bestimmung.

Tryptophan bildet seidenglänzende Blättchen; wenig löslich in kaltem Wasser und absolutem Alkohol. Die natürliche l-Form ist in wässriger Lösung linksdrehend, in saurer oder alkalischer rechtsdrehend. Es schmeckt schwach bitter, in racemischer Form schwach süßlich. Reagiert gegen Lackmus sauer.

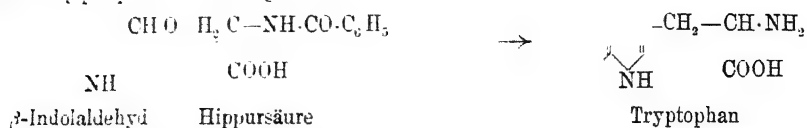
Trockenes Erhitzen liefert Indol und Skatol. Eisenchlorid oxydiert zu β -Indolaldehyd; daneben entsteht Harman (s. unten). Aus β -Indolaldehyd läßt sich Tryptophan wieder künstlich aufbauen. Mit Hippursäure bei Gegenwart von Natriumacetat und Essigsäureanhydrid gibt β -Indolaldehyd nämlich ein Azlacton, welches beim Kochen mit Natronlauge unter Wasseraufnahme zu Indolyl- α -benzoyl-amino-acrylsäure aufgespalten wird. Diese Verbindung gibt bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol, unter gleichzeitiger Abspaltung des Benzoylrestes, das d, l-Indolalanin oder

1) Tiedemann und Gmelin (1826), Cl. Bernard (1855). — Neuere Reaktionen nach Adamkiewicz (1874), P. Ehrlich (1901) u. a.

2) E. O. v. Lippmann, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 106. (1916).

3) E. Schulze und E. Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 56 (1905). — **65**. 448 (1910).

racemische Tryptophan. Mit dieser Synthese wurde die Konstitution des Tryptophans sichergestellt.¹



Die Synthese wurde neuerdings von Majima und Kotake² variiert. Sie gingen vom Indol aus, das in verbesserter Ausbeute nach der Methode von Tschitschibabin aus Acetylen und Anilin gewonnen wurde.³ Die Umwandlung in β -Indolaldehyd geschah durch Einwirkung von Ameisensäureester auf Indolylmagnesiumhalogen, indem statt Äther⁴ Anisol als Lösungsmittel benutzt wurde. Zur Umwandlung in Tryptophan wurde β -Indolaldehyd nach Wheeler und Hoffmann⁵ mit Hydantoin kondensiert. Die Reduktion des Reaktionsproduktes und Aufspaltung mit kochendem Barytwasser lieferte racemisches Tryptophan.

Über die Bestimmung des Tryptophans in Proteinen siehe die Methoden von O. Fürth⁶, A. Homer⁷, E. Herzfeld⁸, Sanders und May⁹, H. Fasal¹⁰, Levene und Rouiller.¹¹ Über die Bestimmung von Tryptophan und Tyrosin s. Folin und Ciocalteu.¹²

Hypaphorin¹³, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, das Betain des Tryptophans, in den Samen von Erythrina Hypaphorus zu nicht weniger als 3%. Es ist in kleineren Mengen vielleicht verbreiteter, denn es ist von E. O. von Lippmann (l. c.) neben Tryptophan, Indol und Skatol in Rüben nachgewiesen worden. Das Hypaphorin wird beim Erhitzen mit Laugen unter

1) A. Ellinger, Ber. d. d. chem. Ges. **37**. 1801 (1904). — **38**. 2884 (1905). — **39**. 2515 (1906). — A. Ellinger und Flamand, ebd. **40**. 3029 (1907). — A. Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**. 325 (1904). — Ellinger und Flamand, ebd. **55**. 8 (1908).

2) R. Majima und M. Kotake, Ber. d. d. chem. Ges. **55**. 3859 (1922).

3) R. Majima, T. Unno und K. Ono, ebd. **55**. 3854 (1922).

4) Alessandri und Florence, Atti. R. Accad. dei Lincei (5) **24**. II, 194 (1915).

5) H. L. Wheeler und Ch. Hoffmann, Amer. Chem. Journ. **45**. 368 (1911). — S. a. die Tyrosin-Synthese S. 117.

6) O. Fürth, Biochem. Zeitschr. **169**. 117 (1926). — J. Tillmans und A. Alt, ebd. **164**. 135 (1925). — O. Fürth und E. Nobel, ebd. **109**. 103 (1920). — O. Fürth und F. Lieben, ebd. **109**. 123 (1920). — O. Fürth und Z. Dische, ebd. **146**. 275 (1924).

7) A. Homer, Journ. Biol. Chem. **22**. 369 (1915).

8) E. Herzfeld, Biochem. Zeitschr. **56**. 256 (1913).

9) J. A. Sanders und C. E. May, Biochem. Bulletin **2**. 373 (1913)

10) H. Fasal, Biochem. Zeitschr. **44**. 392 (1912). — **55**. 88 (1913).

11) P. A. Levene und C. A. Rouiller, Journ. Biol. Chem. **2**. 43. (1906).


12) O. Folin und V. Ciocalteu, ebd. **73**. 627 (1927).

13) M. Greshoff, Mededeel. Lands Plantentuin **7**. 29 (1890). — **25**. 54 (1898). — P. v. Romburgh, Koninkl. Akad. v. Wetensch. Amsterdam **19**. 1250 (1911). — P. v. Romburgh und G. Barger, Journ. Chem. Soc. **99**. 2068 (1911).

Bildung von Indol und Trimethylamin zersetzt. Diese Verbindungen entstehen auch beim Kochen der Zuckerrüben-Melasse mit alkalischen Erden.

Aus den Samen von *Erythrina Hypaphorus* kann es leicht in Form des Nitrats gewonnen werden. Die freie Base ist in Wasser sehr leicht löslich. F. 255° (Zersetzung) $[\alpha]_D = +91-93^\circ$. Physiologisch unwirksam. Gibt die Reaktion nach Adamkiewicz. Es kann durch Methylierung mit Jodmethyl und Alkali aus Tryptophan gewonnen werden (v. Romburgh und Barger).

Tryptamin, Indolyl- β -äthylamin, $C_{10}H_{12}N_2$, kann aus Tryptophan durch vorsichtiges Erhitzen über den Schmelzpunkt erhalten werden.

$CH_3 \cdot CH_2$ Synthetisch ist es von Ewins¹ und Ewins und Laidlaw² erhalten worden. Es entsteht aus dem Tryptophan durch
 NH_2 die gleichen Bakterienarten, die auch Tyrosin und Histidin zu wirksamen Aminen decarboxylieren. Auch der dem Tyrosol entsprechende Alkohol, das Tryptophol, ist von F. Ehrlich³ unter den Gärprodukten der Hefe aus Aminosäuren gefunden worden. Ob das Tryptamin als Zwischenstufe des Gärungsvorgangs erscheint, ist noch unsicher.

Es bildet Nadeln, F. 145–146°. Sehr schwer löslich in Wasser, Äther und Chloroform, leicht in Alkohol und Aceton. Es gibt die Adamkiewicz'sche Reaktion, nicht aber die Bromreaktion des Tryptophans.

Die Synthese des Tryptamins gelang Ewins (l. c.) durch Kondensation von γ -Aminobutyrylacetal mit Phenylhydrazin (3-stündiges Erhitzen mit Zinkchlorid auf 180°; E. Fischers Methode).

Das Indoläthylamin ist per os eingenommen nicht sehr giftig. Hunde vertragen 0,5 g, bei größeren Dosen tritt Erbrechen ein. Parenteral zeigt es ausgesprochene pharmakologische Wirkungen, die aber im Gegensatz zu jenen des Histamins und Tyramins keine praktische Verwertung bisher fanden. Nach Laidlaw⁴ geben 0,1 g subcutan bei Katzen Pulsbeschleunigung, Übelkeit, Speichelfluß. Es hat krampferregende Wirkungen, die auch die Blutdrucksteigerung bei intravenöser Injektion bedingen dürften. Die Pupille wird durch Reizung des Dilatators erweitert. Am isolierten Katzenuterus wird eine motorische Erregung hervorgerufen; sonst ist die Uteruswirkung entweder gering oder auch negativ (Erschlaffung). Über die Erregung der Dünndarmmuskulatur (Meerschweinchen) s. Guggenheim und Löffler⁵, über die Wirkung auf das isolierte Herz (Kröte, Kaninchen) und andere Organe Hasegawa.⁶ In kleinen Dosen injiziert

1) A. J. Ewins, Journ. Chem. Soc. **99**. 270 (1911).

2) A. J. Ewins und P. Laidlaw, Proc. Chem. Soc. **26**. 343 (1910). — Biochem. Journ. **7**. 18 (1913).

3) F. Ehrlich, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 883 (1912).

4) P. Laidlaw, Biochem. Journ. **6**. 141 (1912).

5) M. Guggenheim und W. Löffler, Biochem. Zeitschr. **72**. 303 (1916).

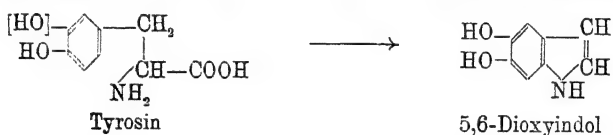
6) S. Hasegawa, Ref. in Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. **41**. 141 (1927).

bewirkt Tryptamin bei Kaninchen Steigerung des Blutzuckers, in größeren Dosen (intravenös) eher Hypoglykämie.¹

Für ein Oxytryptophan haben E. Abderhalden und M. Kempe² eine bei der Aufarbeitung der Produkte der tryptischen Caseinverdauung erhaltene Verbindung gehalten. Neuerliche Untersuchungen³ zeigten indessen, daß es sich um ein Dipeptid aus Prolin und Tyrosin handeln dürfte.

Für einen Abkömmling des Tryptophans ist auf Grund irriger Annahmen Kendalls einige Zeit das jodhaltige Hormon der Schilddrüse, das Kendall Thyroxin nannte, gehalten worden. Thyroxin ist aber von Harington als der 3,5-Dijodphenoläther des 3,5-Dijodtyrosins erkannt worden.⁴

Nach Raper⁵ ist die Melaninbildung aus Tyrosin durch die Tyrosinase verbunden mit der intermediären Entstehung von Indolderivaten. Es soll erst 3,4-Dioxyphenylalanin, dann ein rotes Pigment (5,6-Chinon der Dihydroindolcarbonsäure?), daraus 5,6-Dioxyindol gebildet werden.



Ein natürlicher Übergang vom Tryptophan zu Chinolinderivaten ist durch die Kynurensäure-Bildung im Hundeharn sichergestellt (s. Chinolin-Gruppe). Mit dem Tryptophan genetisch verknüpft erscheinen die Alkaloide der Steppenraute, die Harmala-Basen.

Harmala-Alkaloide.

Die Samen der Steppenraute (*Peganum Harmala*, Zygophyllaceae) dienen im Orient als Wurmmittel, die Extrakte auch als Farbstoffe. Das Harmalarot, zuerst von Fr. Göbel (1837) erhalten, wurde in reinem Zustand

1) S. Hasegawa, ebd. **37**. 456 (1926).

2) E. Abderhalden und M. Kempe, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 2737 (1907). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **52**. 207 (1907). — E. Abderhalden und L. Baumann, ebd. **55**. 412 (1908).

3) E. Abderhalden und H. Sichel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **138**. 108 (1924). — **144**. 80 (1925). — **158**. 139 (1926).

4) S. auch S. 347. — Synthese des Thyroxins von Ch. R. Harington und G. Barger, Biochem. Journ. **21**. 169 (1927). — Über Kendalls Thyroxinformulierung s. E. C. Kendall, Journ. Biol. Chem. **39**. 125 (1919). — E. C. Kendall und A. E. Osterberg, ebd. **40**. 265 (1919). — Ferner C. St. Hicks, Journ. Chem. Soc. **127**. 771 (1925). — E. Abderhalden und R. Haas, Zeitschr. f. physiol. Chem. **166**. 78 (1927). — Über Jodtryptophan s. C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. **6**. 276 (1907). — H. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**. 291 (1912). — F. C. Koch, Journ. Biol. Chem. **14**. 101 (1913). (Weder Tetraiodhistidin noch Jodtryptophan zeigen die Schilddrüsenwirkung.)

5) H. S. Raper, Biochem. Journ. **20**. 735 (1926). — **21**. 89 (1927).

(Harmalol) von O. Fischer (1885) dargestellt. Es kommt in kleiner Menge neben den Hauptalkaloiden, Harmalin (Göbel 1841) und Harmin (Fritzsche 1847) vor und ist ein Spaltungsprodukt des Harmalins. Die Alkaloide sind vornehmlich in der Samenschale lokalisiert und machen ca. 4% der Samen aus; sie treten als Phosphate auf.

Zur Isolierung werden die gepulverten Samen mit verdünnter Schwefelsäure extrahiert und die gereinigten Extrakte mit Ammoniak fraktioniert gefällt und umkristallisiert. Zuerst fällt Harmin, dann Harmalin. Fällt man den ursprünglichen Extrakt mit Natronlauge, so bleibt Harmalol in Lösung, das so abgetrennt und durch Säurezusatz abgeschieden werden kann.

Harmalin, $C_{13}H_{11}N_2O$, bildet große farblose Kristalle; F. 250° (unter Zersetzung). Fast unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol und Äther. Die Lösungen zeigen blaue Fluoreszenz, die Salze sind gelb gefärbt. Schmeckt bitter; optisch inaktiv.

Harmin, $C_{13}H_{12}N_2O$; seidenglänzende Prismen, F. $257-259^{\circ}$. Fast unlöslich in Wasser. Zum Teil unzersetzt sublimierbar. Die Salze sind farblos; ihre Lösungen fluorescieren blau. Optisch inaktiv.

Harmalol, $C_{12}H_{12}N_2O$; braune, grünlich schimmernde Prismen aus Alkohol, Nadeln aus Wasser (mit 3 Mol. H_2O). F. 212° (Zersetzung). In Wasser mit grüner Fluoreszenz, aber schwer löslich, leicht in Chloroform, Aceton. Als Phenol leicht löslich in Alkalien, nicht in Alkalicarbonat. Optisch inaktiv. Oxydiert sich an der Luft.

Chemische Konstitution.¹ Die Alkaloide stehen in ganz naher Beziehung zu einander. Harmalin ist der O-Methyläther des Harmalols und geht beim Erhitzen mit starker Salzsäure unter Abspaltung von Chlormethyl in dieses über. Harmin entspricht vollkommen dem Harmalin, ist nur um den Mindergehalt von H_2 verschieden. Es kann durch Oxydation des Harmalin erhalten werden, während die Reduktion zu Tetrahydroharmin, $C_{13}H_{16}N_2O$, führt, das mit Dihydroharmalin identisch ist. Mit starker Salzsäure erhitzt liefert Harmin das dem Harmalol analoge Phenol, das Harmol, $C_{12}H_{10}N_2O$. Die Basen sind einsäuerig und enthalten eine sekundäre Stickstoffgruppe.

1) O. Fischer und E. Täuber, Ber. d. d. chem. Ges. 18. 400 (1885). — O. Fischer, ebd. 22. 637 (1889). — 30. 2481 (1897). — Festschr. z. 80. Geburtstag d. Prinzreg. Luitpold. Erlangen 1901. — O. Fischer und Ch. Buck, Ber. d. d. chem. Ges. 38. 329 (1905). — O. Fischer und W. Boesler, ebd. 45. 1930 (1912). — O. Fischer, L. Angermann und E. Diepolder, ebd. 47. 99 (1914). — V. Hasenfratz, Comp. rend. de l'acad. 154. 215, 704, 1520. — 155. 284 (1912). — V. Hasenfratz und R. Sutra, ebd. 182. 703 (1926). — W. H. Perkin und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. 101. 1775 (1912). — 103. 1973 (1915). — 115. 933, 967 (1919). — W. O. Kermack, W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. 119. 1602 (1921). — 121. 1872 (1922). — W. Lawson, W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. 125. 626 (1924). — H. Nishikawa, W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. 125. 657 (1924). — R. H. F. Manske, W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. 131. 1 (1927).

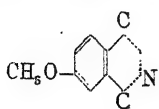
Über die Natur des Ringsystems lieferten die Resultate der eingreifenden Oxydation allmählich volles Licht. Es ist je ein Benzol-, ein Pyrrol- und ein Pyridinring vorhanden, die mit einander kondensiert sind.

Der Benzolkern tritt bei der Oxydation des Harmalins mit starker Salpetersäure hervor. Dabei entsteht nämlich neben der zweibasischen Harminsäure, $C_{10}H_8N_2O_4$, die den stickstoffhaltigen Rest enthält, erst Methoxynitrophthalsäure¹ und aus dieser durch Kohlensäureabspaltung Nitranissäure.

Der Pyrrolring geht bei der Oxydation zugrunde, er kann also nur indirekt nachgewiesen werden. Seine Gegenwart muß einmal aus der Konstitution der Harminsäure geschlossen werden, dann aus der Darstellung von roten Farbstoffen mit Diazosalzen, wie es für Pyrrollderivate bekannt ist (O. Fischer und Boesler). Die Zertrümmerung bei der Oxydation spricht für die Mittelstellung des Pyrrolrings zwischen den beiden andern.

In der Harminsäure (O. Fischer und Täuber), die auch durch Oxydation der Alkaloide mit Chromsäure entsteht, ist der Pyridinkern noch erhalten, denn mit verdünnter Salpetersäure läßt sie sich zu Isonicotinsäure (γ -Pyridincarbonsäure) weiter oxydieren (O. Fischer, Angermann und Diepolder). Die Harminsäure enthält außerdem eine 2. Carboxylgruppe, die in o-Stellung (wegen der Fluoresceinreaktion) anzunehmen ist. Mit konz. Salzsäure auf 200° erhitzt spaltet sie dieses 2. Carboxyl ab und die so gebildete Apoharmincarbonsäure, kann ebenfalls zu Isonicotinsäure weiter oxydiert werden. Durch trockenes Erhitzen bis zum Schmelzpunkt (345°) werden beide Carboxylgruppen entfernt und es resultiert die Base Apoharmin $C_8H_5N_2$. In dieser Verbindung entspricht der Rest C_5H_4N dem Pyridinkern, der Rest C_2H_xN dem anschließenden (kondensierten) Pyrrol. Das 8. C-Atom gehört einer dem Pyridin-N benachbarten Methylgruppe. Dies kann gefolgert werden aus der Bildung von Benzylidenverbindungen durch Kondensation von Benzaldehyd mit Harmalin und Harmin, wie es für α -Methylpyridine charakteristisch ist.

Die auf Grund solcher Beobachtungen aufgestellten Konstitutionsformeln von Perkin und Robinson (1912) sowie von O. Fischer (1914) erwiesen sich als nicht richtig. In diesen Formeln waren die Alkaloide als Isochinolinderivate angesehen, mit endständigem Pyrrolring. Da O. Fischer bei der Oxydation von Harmalin auch Phthalsäurederivate nachgewiesen zu haben angab, (s. oben) schien diese Meinung begründet. Ferner stellten Perkin und Robinson (1913) eine als Isoharman bezeichnete Verbindung synthetisch dar. Diese war ein echtes Chinolinderivat; da sie nicht mit



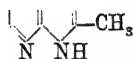
1) Ob dieses von O. Fischer angegebene Zwischenprodukt entsteht, erscheint nach der neuen Formulierung der Konstitution der Alkaloide allerdings sehr fraglich.

Harman sich identisch erwies, wurde angenommen, die isomere Isochinolin-Verbindung entspreche dem Harman.

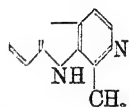
Das Harman, $C_{12}H_{10}N_2$, ist das vom CH_3O - befreite Harmin, also die Muttersubstanz der Harmalaalkaloide. Der Weg zum Harman führt vom Harmin über Harmol, Aminoharman (Chlorzinkammoniak + Salmiak bei 250°); Aminoharman diazotiert und verkocht gibt Harman.



Synthetisches Isoharman (1913)



Harman (1913)



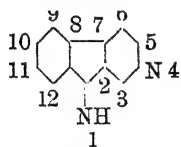
Harman (1919)

Ältere Formeln von Perkin und Robinson.

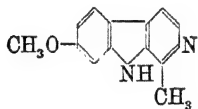
Neue Formel.

Hier haben sich nun wieder die Betrachtungen über die Wege des natürlichen Aufbaus der Alkaloide aus Proteinbruchstücken als sehr fruchtbar erwiesen. Wenn die Harmala-Alkaloide mit dem Tryptophan genetisch zusammenhängen, dann sollte dem Harman die zuletzt angegebene Konstitutionsformel entsprechen, was sich auch tatsächlich als zutreffend erwies. Das Harman wurde von Perkin und Robinson als identisch erkannt, mit jener Base, die Hopkins und Cole¹ bei der Oxydation von Tryptophan mit Eisenchlorid erhielten. E. Späth² erkannte die Identität auch der in anderen Pflanzen auftretenden und lange bekannten Alkaloide Aribin und Loturin mit dem Harman. Wir haben hier einen der Fälle, in welchem sich klar zeigt, daß die Verbreitung eines Alkaloides in nicht verwandten Pflanzen auf die nahe Verwandtschaft mit einem stets gebildeten „Baustein“ des Protoplasmas zurückgeführt werden kann.

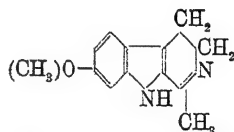
Perkin und Robinson bezeichnen das Ringsystem der Harmala-Alkaloide als 4-Carbolin. Harman ist dann 3-Methyl-4-carbolin, Harmin ist 11-Methoxy-3-methyl-4-carbolin usw.



4-Carbolin



Harmin



Harmalin und Harmalol

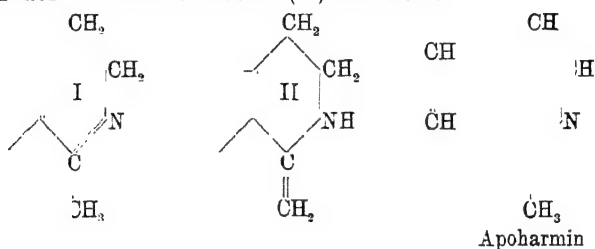
Eine Reihe synthetischer Arbeiten haben diese Anschauungen befestigt. Vom Tryptophan ausgehend haben Kermack, Perkin und Robinson diese Aminosäure mit Formaldehyd kondensiert und gelangten so zum Norharman, durch Kondensation mit Acetaldehyd und nachfolgende Oxydation mit Chromsäure zum Harman. Eine kleine Menge Harman wurde auch durch Oxydation von Tryptophan nach Hopkins (s. S. 371) erhalten, jedoch nur bei Gegenwart von Alkohol oder Äther. Wie Hopkins

1) F. G. Hopkins und S. W. Cole, Journ. of Physiol. **29**. 451 (1903).

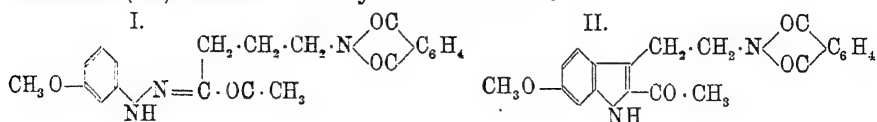
2) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **40**. 351 (1919). — **41**. 401 (1920).

mitteilte, ist die Ausbeute sehr ungleich (0—30%) und die Bildung des Harmans aus Tryptophan offenbar von der Gegenwart einer Verbindung der C_2 -Reihe abhängig. Auch durch Oxydation von Tryptophan und Alanin mit Chromsäure in verdünnter Lösung kann Harman in kleiner Ausbeute erhalten werden.

Perkin und Robinson haben mit ihren Mitarbeitern (l. c.) Apoharmin, Norharman¹, Harman (s. oben), N-Methyltetrahydro-Norharmin und schließlich auch Harmalin synthetisch dargestellt. Durch die letzte Synthese (1927) ist die Konstitution des Harmalins und Harmalols wohl endgültig aufgeklärt. Insbesondere konnte die Stellung der Doppelbindung in 5,6 des Pyridinrings ausgeschlossen werden. Dagegen lassen Eigenschaften und Synthese die Möglichkeit einer Tautomerie offen. Die kristallisierende Base dürfte der obigen Konstitutionsformel entsprechen mit Doppelbindung in 3,4. Von dieser Form (I) leiten sich die Salze ab und auch den Alkylierungsmitteln gegenüber erscheint Harmalin als eine Base mit tertiärem Pyridin-N. Dagegen sind Acethylharmalin und die charakteristischen Verbindungen von Harmalin mit Diazoniumsalzen und mit Benzaldehyd von der tautomeren Form (II) abzuleiten:

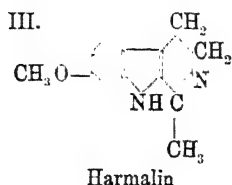


Die Synthese des Harmalins nach Manske, Perkin und Robinson läßt sich wie folgt darstellen: δ -Phthalimido- α -acetylvaleriansäureäthylester² gibt mit wässrig-alkoholischer Natronlauge das Salz $\text{NaOOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CO} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{COONa}$, das mit *m*-Methoxybenzoldiazoniumchlorid gekuppelt wird. Mit Acetanhydrid entsteht daraus I. Mit gasförmiger Salzsäure in siedendem Butylalkohol behandelt, findet die Ringschließung zum Indolderivat II statt, aus welchem mittels alkoholischem Hydrazinhydrat und nachfolgender Behandlung mit Salzsäure Harmalin (III) neben Phthalhydrazid entsteht.



1) Über die Synthese von Dihydronorharmanderivaten s. Y. Asahina und S. Osada, Journ. Pharm. Soc. Japan 1926, Nr. 534, S. 63. — Die Synthese dieser Verbindungen aus Indol- β -äthylamin und aromatischen Säurechloriden geschah im Zusammenhang mit den Arbeiten über die Konstitution und Synthese des Rutaecarpins (s. d.).

2) S. Gabriel, Ber. d. d. chem. Ges. 42. 1242 (1909).



Pharmakologie.¹ Sowohl Harmin, wie dessen Hydrierungsprodukte Dihydroharmin (Harmalin) und Tetrahydroharmin wirken auf Frösche lähmend. Die Wirkung ist zentral bedingt; die Reflexerregbarkeit bleibt erhalten. Apoharmin erzeugt sogar erhöhte Reflexerregbarkeit und Tetanus. Am Warmblüter erzeugen Harmalin und Harmin Krämpfe, erhöhte Speichelsekretion. Temperaturabfall. Harmalin bedingt Blutdruckabfall, Herzschwäche. Die tödliche Dosis dürfte zwischen 0,1—0,25 g pro kg liegen. Hunde scheinen besonders empfindlich zu sein. Durch Zerstörung der Alkaloide im Organismus tritt Gewöhnung (Ertragen höherer Dosen) ein. Der Tod tritt durch Atem- oder Herzlähmung ein. Auch die Skelettmuskulatur wird gelähmt. Die anthelmintische Wirkung der Samen ist auf die Lähmung der Muskulatur der Parasiten zurückzuführen. Gunn und Marshall wiesen auf gewisse Analogien mit der Chininwirkung hin: die Harmala-Alkaloide sollen gegen Malaria sich verwenden lassen.

Harman (Aribin, Loturin).

Das Aribin wurde 1861 von Rieth und Wöhler² aus der Rinde der brasilianischen Rubiacee *Arariba* (*Sickingia*) *rubra* isoliert. Sie gaben ihm die Zusammensetzung $C_{23}H_{20}N_4 \cdot 8H_2O$. Es konnte auch wasserfrei erhalten werden. E. Späth³ konnte zeigen, daß diesem Alkaloid die einfachere Formel $C_{12}H_{10}N_2$ zukommt, und daß es identisch ist mit dem von O. Fischer aus dem Harmin gewonnenen Harman.

Die Loturinde der ostindischen Symplocacee *Symplocos racemosa* enthält nach O. Hesse⁴ mehrere Alkaloide, nämlich Loturin (0,24 %), Colloturin (0,02 %) und Loturidin (0,06 %). E. Späth⁵ fand auch Loturin mit Harman identisch. Das Colloturin ist vielleicht nur eine andere Kristallform des Loturins. Auf eine Dimorphie deutet der doppelte Schmelzpunkt. Für Harman hatte O. Fischer $F. 230^\circ$, für wasserfreies Aribin wurde 229° angegeben; für Loturin fand E. Späth $237—238^\circ$ (im Vakuum). Nach dem Schmelzen erstarrt, schmilzt es aber schon bei 200° .

1) H. Tappeiner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**. 69 (1895). — F. Flury, ebd. **64**. 104 (1910). — J. A. Gunn und D. G. Marshall, Proc. Royal Soc. Edinburgh **40**. 140 (1920). — Chem. Zentralbl. 1921 I, 918.

2) Rieth und Wöhler, Annal. d. Chem. **120**. 247 (1861).

3) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **40**. 351 (1919).

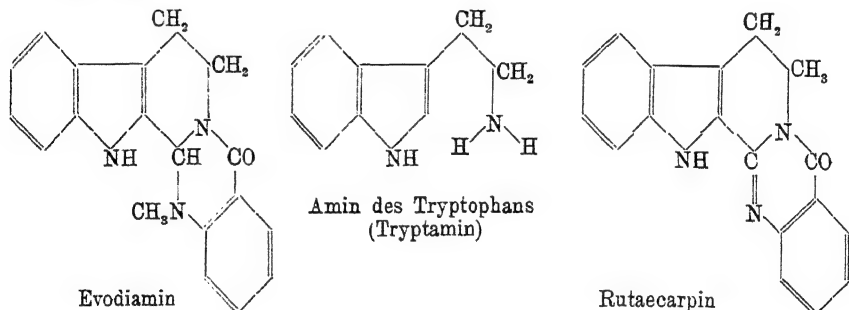
4) O. Hesse, Ber. d. chem. Ges. **11**. 1542 (1878).

5) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **41**. 401 (1920).

Harman, $C_{12}H_{16}N_2$, sublimiert und destilliert im Vakuum leicht. Die wässerigen Lösungen der Salze fluorescieren stark blau. Über die Umwandlung von Tryptophan in Harman und die Synthese desselben s. bei Tryptophan und Harmala-Alkaloide.

Evodia-Alkaloide.

Die der Familie der Rutaceen angehörige Gattung *Evodia* sollte nach älteren Angaben in den Arten *E. meliifolia* bzw. *E. glauca*, deren Rinden im fernen Osten zum Färben benutzt werden, Berberin in der Rinden führen. Seit dem Jahre 1916 werden die Alkaloide der Früchte von *Evodia rutaecarpa*. Evodiamin und Rutaecarpin von Asahina¹ und seinen Mitarbeitern studiert. In jüngster Zeit ist die Konstitutionsaufklärung dieser Alkaloide (und auch die Synthese des Rutaecarpins) gelungen, deren Strukturbild ihre Beziehung zum Tryptophan sehr wahrscheinlich macht:



Evodiamin, $C_{19}H_{17}N_3O$, gelbliche Blättchen aus Alkohol. F. 278°, unlöslich in Wasser, Benzol, Petroläther, schwer in kaltem Alkohol, Äther, Eisessig, Chloroform, löslich in Aceton. $[\alpha]_D^{15} = +352^\circ$. Indifferent gegen Salpetersäure und Essigsäureanhydrid. Fichtenspahnreaktion negativ.

Rutaecarpin, $C_{18}H_{15}NO_3$, aus Alkohol gelbliche, seidenglänzende Nadeln, F. 258°; wenig löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, aber leichter löslich als Evodiamin.

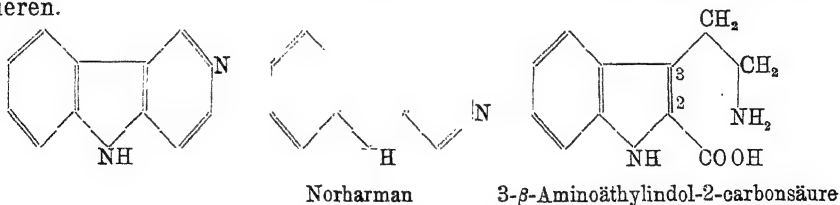
Die Früchte von *Evodia rutaecarpa* werden in China und Japan als Droge verwendet. Zur Gewinnung der Alkaloide wird mit kaltem Aceton extrahiert, nach Entfernung des Lösungsmittels mit Lauge geschüttelt. Man erhält neben einem, zumeist aus Ocimen bestehenden Öl einen kristallinischen Anteil, der die beiden Alkaloide enthält.

1) Y. Asahina und S. Mayeda, Journ. Pharm. Soc. Japan **1916**, Nr. 416. — Y. Asahina und A. Fujita, ebd. **1921**, Nr. 476. — Y. Asahina, ebd. **1924**, Nr. 503. — Y. Asahina und T. Otha, ebd. **1926**, Nr. 530. — Y. Asahina und S. Ishimasa, ebd. **1926**, Nr. 534. — Y. Asahina, T. Irie und T. Otha, ebd. **1927**, Nr. 543, 545. — Y. Asahina, M. Ishio, K. Kashiwagi, S. Mayeda und A. Fujita, Acta phytochim. Tokyo **1**, 67 (1923). — W. O. Kermack, W. H. Perkin und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **119**, 1615 (1921). — Y. Asahina, R. H. F. Manske und R. Robinson, ebd. **131**, 1708 (1927).

Evodiamin wird durch Kochen mit konzentrierter Kalilauge gespalten, wobei N-Methylantranilsäure (s. S. 107) und eine Base der Formel $C_{11}H_{10}N_2$ entsteht, die mit konzentrierter Salzsäure erwärmt unter Verfärbung zu Methylantranilsäure abgebaut werden kann (s. unten). Mit alkoholischer Salzsäure erhitzt wird Evodiamin unter Aufnahme eines Wassermoleküls in Isoevodiamin übergeführt, bei dessen Spaltung durch konzentrierte alkoholische Kalilauge Asahina neben CO_2 und N-Methylantranilsäure eine für 2- β -Aminoäthylindol (Indol- α -äthylamin) gehaltene Base auftrat. Das gegen Säuren und Alkali beständigere Rutaecarpin lieferte bei der Kalischmelze Anthranilsäure und eine für 2- β -Aminoäthylindol-3-carbonsäure gehaltene Verbindung.

Kermack, Perkin und Robinson wiesen in ihren Arbeiten über die Harmala-Alkaloide darauf hin, daß man auch bei den Alkaloiden der Evodia auf einen Zusammenhang mit dem Tryptophan denken könnte und sie sprachen die Vermutung aus, daß die beim Abbau des Evodiamins entstehende Base die Seitenkette $-CH_2-CH_2-NH_2$ vielleicht in 3 (Tryptophanstellung) und nicht in 2 enthalte. Diese Annahme hat sich nun tatsächlich bewahrheitet. Der Nutzen der Verfolgung bestimmt formulierter genetischer Gesichtspunkte, wie ich sie in der 1. Auflage dieses Werkes bereits darstellte, hat sich also auch hier gezeigt. Die vorläufigen Formulierungen für die Alkaloide der Evodia, wie sie die japanischen Autoren in ihren ausgezeichneten Arbeiten gegeben hatten, mußten neuerdings den eingangs angegebenen Konstitutionsformeln weichen.

Asahina und Otha konnten Evodiamin in Rutaecarpin überführen und zwar durch Abspaltung von Wasser und Chlormethyl aus dem Chlorid des Isoevodiamins. Die Base $C_{11}H_{10}N_2$ wurde als Dihydronorharman erkannt, denn sie konnte durch Oxydation in Norharman übergeführt werden, dem allerdings eine dem Befund von α -Indoläthylamin entsprechende, nicht ganz zutreffende Formulierung (I) gegeben wurde. Nun fand aber Asahina, daß der Abbau von Rutaecarpin tatsächlich zu 3- β -Aminoäthylindol-2-carbonsäure führt. Norharman ist also jedenfalls in Übereinstimmung mit den Resultaten der Mitarbeiter Perkins nach II zu formulieren.

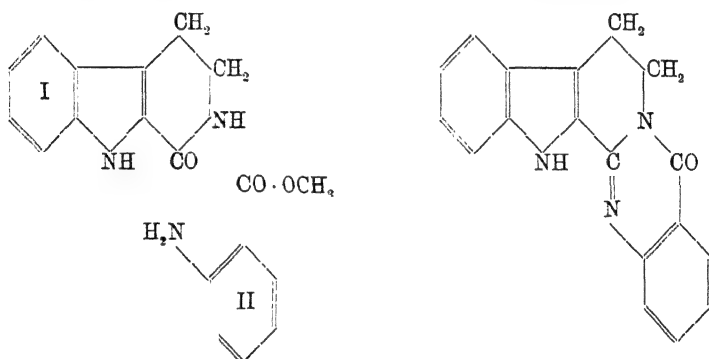


Rutaecarpin wurde von Asahina und seinen Mitarbeitern von dem eben genannten Abbauprodukt aus wieder synthetisiert, indem das o-Nitrobenzoylderivat der 3- β -Aminoäthylindol-2-carbonsäure reduziert und dann dehydriert wurde:



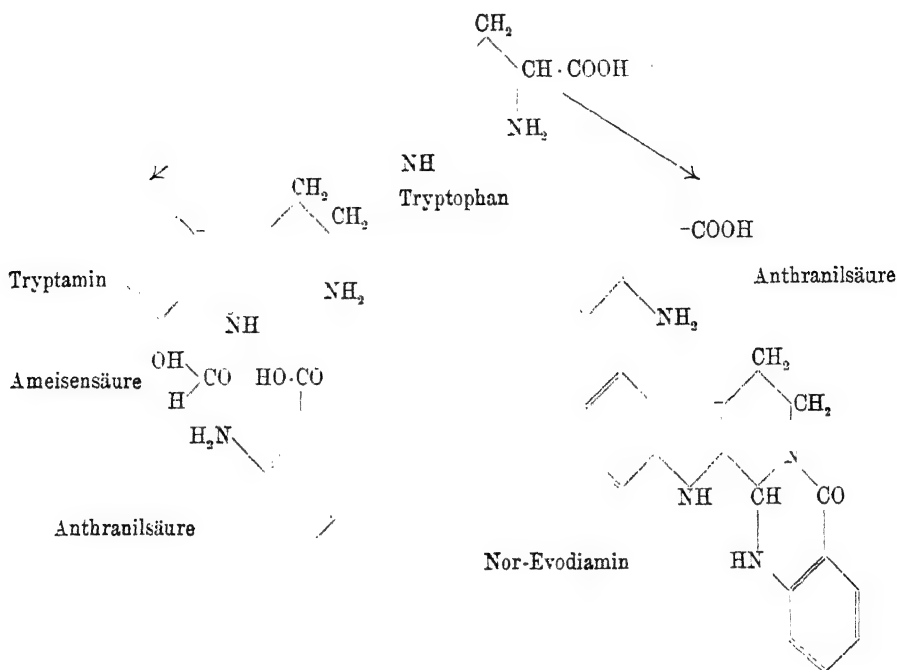
Die gemeinsame Arbeit der japanischen und englischen Forscher führte zu der folgenden einfachen Synthese des Rutaecarpins:

3-Keto-3,4,5,6-tetrahydro-4-carboline (I)¹⁾ wird mit Methylantranilat (II) bei Gegenwart von Phosphortrichlorid kondensiert.



Diese Synthese kann als ein weiteres Beispiel (s. S. 347) dafür gelten, daß es ohne den Tatsachen Gewalt anzutun leicht möglich ist, selbst recht kompliziert erscheinende Alkaloide durch Umformungen einer einzigen natürlichen Aminosäure genetisch abzuleiten; denn die Anthranilsäure ist, wie früher schon ausgeführt wurde (s. S. 105), ein biochemisches Abbauprodukt des Tryptophans, das also nur in zwei Richtungen abgebaut und dessen beide Abbauprodukte durch ein Ameisensäuremolekül zusammengeschlossen werden mußte, um zunächst das unmethylierte Evodiamin zu liefern. Diese nahen Beziehungen zum Tryptophan machen es auch durchaus verständlich, daß Harman und die oben beschriebenen Verwandten desselben (4-Carbolderivate) in Pflanzen verschiedener Familien auftreten.

1) S. a. R. H. F. Manske und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. 131. 240 (1927).



Alkaloide der Calabarbohne. Physostigmin (Eserin).

Die Früchte der afrikanischen Papilionacee *Physostigma venenosum*, der Calabar- oder Esère-Bohne werden in ihrer Heimat zu Gottesgerichten verwendet (Gottesgerichtsbohne). Sie enthalten in der Schale ein schwaches Brechmittel, wodurch empfindliche Personen, die zum Genuß der Bohne verurteilt wurden, dem sonst sicheren Tode entgehen können. Die Bohnen sind erst seit 1840 den Europäern bekannt und wurden 1855 nach Europa gebracht. Fraser erkannte die pupillenverengende Wirkung und führte die Droge in die Augenheilkunde ein. Das Hauptalkaloid, Physostigmin oder Eserin¹, seit 1864 bekannt, ist erst seit wenigen Jahren auch konstitutiv-chemisch näher erforscht worden. Man kennt jetzt auch die Nebenalkaloide und ihre Beziehung zum Eserin. Wenn auch das letzte Wort hinsichtlich dessen Konstitution nicht gesprochen ist, so ist diese doch im wesentlichen geklärt. Die Aufnahme unter die Alkaloide der Indolgruppe ist gerechtfertigt, da beim Abbau ein Oxydimethylindol, das Physostigmol, erhalten wird, dessen Konstitution durch zwei unabhängige Synthesen nun völlig sichergestellt ist.

Das Hauptalkaloid ist auch in nahe verwandten Arten, in den Pseudo-Calabarbohnen oder Calinüssen und in den Früchten von *Physostigma cylindrospermum* nachgewiesen worden. Aus den Calabarbohnen wurde es zuerst von Jobst und Hesse 1864 dargestellt. Ein Hauptalkaloid ist

1) Unter diesem Namen beschrieben es 1865 Vée und Leven.

auch das erst 1915 von M. Polonovski und Ch. Nitzberg aufgefundene Geneserin.¹ Nahe verwandt mit diesen ist das Physovenin von Salway 1911. Von den früher beschriebenen Alkaloiden konnte Salway die Existenz des Eseramins bestätigen, das Ehrenberg 1893 isoliert hatte. Von Salway nicht wiedergefunden wurde das Eseridin¹ (Boehringer 1888) und Isophysostigmin (Ogui 1904). Das Calabarin von E. Harnack und Witkowski (1876) ist kein einheitliches Alkaloid.

Isolierung. Der wasserlösliche Anteil eines alkoholischen Extrakts der Bohnen wird in Gegenwart überschüssiger Soda mit Äther ausgezogen. Aus der ätherischen Lösung wird das Physostigmin mittels verdünnter Schwefelsäure herausgenommen, während Eseramin und Physovenin im Äther bleiben. Die neutrale Lösung des Hauptalkaloids wird als Salicylat gefällt. Das freie Physostigmin kann durch Behandeln des Salicylats mit Soda und Ausziehen mit Äther gewonnen werden.

Eseramin wird aus der ätherischen Lösung als körniges Pulver erhalten, das aus Alkohol umkristallisiert werden kann. In den Mutterlaugen des Eseramins bleibt das Physovenin, das aus Benzin umkristallisiert wird.

Geneserin erhielten Polonovski und Nitzberg durch Extraktion der mit Natronlauge behandelten Bohnen mit Äther.²

Physikalische und analytische Eigenschaften. Physostigmin (Eserin), $C_{15}H_{21}N_3O_2$, Prismen, F. 105—106°, eine zweite Form (Hydrat?) schmilzt bei 86—87°. Schwer löslich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform. Linksdrehend; in Chloroform ist $[\alpha]_D = -75,8^\circ$. Entfärbt in saurer Lösung Permanganat. Mit Diazosulfanilsäure entsteht ein schön roter Disazofarbstoff (Indolderivat).³ Eine wässrige Physostigminlösung nimmt nach Gaubert⁴ bei monatelangem Stehen eine tiefblaue Farbe an. Auf Zusatz von Phthalsäure tritt eine blutrote Fluorescenz auf. Auch die Lösungen der Salze verfärben sich allmählich unter Bildung des unwirksamen Rubreserin $C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot H_2O$. Physostigmin wird durch Lauge in Eserolin übergeführt, das an der Luft sich in das Rubreserin verwandelt; dieses läßt sich in Form tiefroter Nadeln (F. 152°) auch isolieren. Das Eserinblau, $C_{17}H_{23}N_3O_2$, ist nach Salway eine unter gewissen Umständen entstehende Verbindung des Eserolins mit einem seiner Oxydationsprodukte.⁵

1) Nach E. Merck, Jahresbericht **37**. 39 (1924), ist das von Merck seit vielen Jahren in den Handel gebrachte Eseridin mit Geneserin identisch.

2) Über die Darstellung des Physostigmins s. a. F. Chemnitius, Journ. prakt. Chem. **[2]** **116**. 59 (1927).

3) Fr. Eißler, Biochem. Zeitschr. **46**. 502 (1912).

4) P. Gaubert, Comp. rend. de l'acad. **149**. 852 (1909). — S. a. C. J. Krantz und J. F. Slama, Journ. Americ. Pharmac. Assoc. **16**. 412. (1926).

5) Über die Farbenreaktionen des Physostigmins s. a. L. Ekkert, Pharmaz. Zentralhalle **66**. 53 (1925).

Das Salicylat des Eserins bildet farblose Kristalle, F. 186—187°; Dihydrobromid, Nadeln, F. 225°.

Geneserin, $C_{15}H_{21}N_3O_3$, bildet orthogonale Kristalle, F. 128—129°; $[\alpha]_D = -175^\circ$. Einsäuerige, schwache Base; gibt mit Mineralsäuren keine kristallisierenden Salze, wohl aber mit Salicylsäure (F. 89—90°) und Pikrinsäure (F. 175°). — In 1 kg der Droge sind 1 g Geneserin enthalten.

Eseramin, $C_{16}H_{25}N_4O_3$, farblose Nadeln. F. 245° unter Zersetzung. Schwache Base, leicht löslich in heißem Alkohol, kaum in Äther und Chloroform.

Physovenin, $C_{14}H_{18}N_2O_3$, farblose Prismen, F. 123°. Schwache Base; unlöslich in Wasser und Petroläther, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Benzin, weniger in Äther.

Eine titrimetrische Bestimmung der mit Äther extrahierten Alkaloide wurde von Salway¹ angegeben.

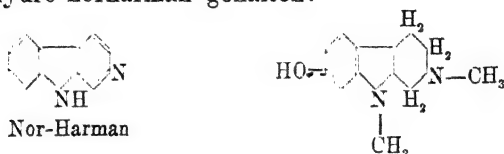
Chemische Konstitution.² Das Physostigmin enthält 3 N-CH₃-Gruppen, davon 2 an tertiären Stickstoffatomen, die Ringen angehören, während die 3. Gruppe sich leicht in Form von CH₃NH₂ abhydrolysieren läßt. Es enthält mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und eine leicht reduzierbare Doppelbindung. Die Zinkstaubdestillation liefert N-Methylindol und α -Methylindol.

Erwärmung mit Laugen oder Erhitzen im Vakuum liefert eine bisher nur bei diesen Alkaloiden bekannte Abhydrolysierung eines Urethanrestes CH₃NH·CO—, der als Kohlensäure und Methylamin erscheint, während ein Phenol, das Eserolin, $C_{13}H_{18}N_2O$, zurückbleibt. Das Geneserin unterscheidet sich vom Eserin (Physostigmin) nur durch den Mehrgehalt eines Sauerstoffatoms. Es liefert bei der Hydrolyse mit Alkali ebenfalls Kohlensäure und Methylamin, sowie ein dem Eserolin analoges Phenol Geneserolin, $C_{13}H_{18}N_2O_2$. Das Geneserin läßt sich zum Eserin reduzieren, letzteres mit Wasserstoffsuperoxyd zu Geneserin oxydieren, woraus folgt, daß Geneserin ein Aminoxyd des Physostigmins darstellt. Das Physovenin liefert bei der Alkalihydrolyse nur Kohlensäure und scheint das Zwischen-

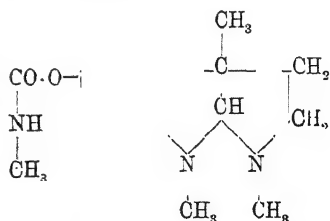
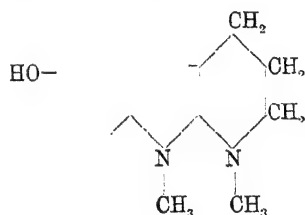
1) A. H. Salway, Americ. Journ. Pharm. **84**, 49 (1912).

2) A. Petit und M. Polonovski, Bull. Soc. chim. (3) **9**, 1008 (1893). — M. Polonovski und Ch. Nitzberg, ebd. (4) **17**, 235, 244, 290 (1915). — (4) **19**, 27, 46 (1916). — M. Polonovski, ebd. (4) **21**, 191 (1917). — M. und M. Polonovski, ebd. (4) **23**, 335, 356 (1918). — (4) **33**, 970, 977, 1117, 1126 (1923). — (4) **35**, 1492 (1924). — (4) **37**, 744 (1925). — M. Polonovski und P. Combemale, Compt. rend. soc. de biol. **88**, 881 (1922). — M. und M. Polonovski, Compt. rend. de l'acad. **176**, 1813 (1923). — **177**, 127 (1923). — **178**, 2078. — **179**, 57, 178, 334 (1924). — **180**, 73, 1273 (1925). — A. H. Salway, Journ. Chem. Soc. **99**, 2148 (1911). — **101**, 978 (1912). — **103**, 351, 1988 (1913). — F. Strauß, Annal. d. Chem. **401**, 350 (1913). — **406**, 332 (1914). — G. Barger und E. Stedman, Journ. Chem. Soc. **123**, 758 (1923). — **127**, 247 (1925). — E. Stedman, ebd. **119**, 891 (1921). **125**, 1373 (1924). — J. Herzig und H. Lieb, Monatsh. f. Chem. **39**, 285 (1919). — E. Späth und O. Brunner, Ber. d. d. chem. Ges. **58**, 518 (1925).

Die Einwirkung von Jodmethyl und Natriumäthylat auf Eserolin sowie auf dessen Äthyläther, das Eserethol ist von Barger und Stedman eingehend studiert worden. Die dabei durch allmählichen Abbau gebildeten Verbindungen geben mit Dimethylaminobenzaldehyd und Salzsäure keine Farbenreaktion und werden daher nicht als Indol-, vielleicht aber als Hydroindolverbindungen anzusprechen sein. Strauß hat auf Grund von Analogien mit den Harmala-Alkaloiden das Eserolin für ein Hydroxy-di-N-methyl-hexahydro-norharman gehalten:



Diese Analogie hätte auch für die Alkaloide der Calabarrbohne eine nicht zu ferne Beziehung zum Tryptophan gebracht. Wenn eine solche besteht¹, so ist sie aber offenbar doch von etwas anderer Art, denn die Struktur des Physostigmols, wie sie nunmehr festgestellt wurde, zeigt diese Parallelität zum Norharman nicht. Die Formulierungen von M. und M. Polonovski, welche den Eserolinderivaten (1923) die nebenstehende Struktur gaben, sind kaum zutreffend, denn sie vermögen die Physostigmbildung nicht hinreichend zu erklären. Wohl aber vermag dies die neuerdings (1925) von den gleichen Autoren vorgeschlagene Strukturformel. In allen Fällen erscheint das Eserin als ein Dihydroindolderivat. Im Eserin selbst käme noch eine kondensierte N-Methylpyrrolidingruppe hinzu. Erweist sich diese Auffassung als richtig, dann wäre die Konstitution des Physostigmins vollkommen erforscht. Über die Stellung des Urethanrestes kann kein Zweifel herrschen, konnten doch Polonovski und Nitzberg auch die Teilsynthese des Eserins aus Eserolin durch Behandlung mit Methylisocyanat in ätherischer Lösung durchführen. Zu der gleichen Formulierung sind nach einem Vorschlag Robinsons auch Stedman und Barger gelangt. Wie oben angedeutet wurde, dürfte Physostigmin auch in einer niedriger schmelzenden Hydratform auftreten. Dieses Hydrat zeigt die gleiche spezifische Drehung wie die gewöhnliche Form, verliert zudem schon bei 100° das Wassermolekül wieder, hat auch die gleiche Löslichkeit wie

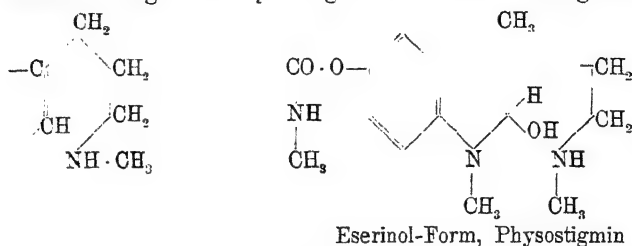


Physostigmin (Eserin)

nach M. u. M. Polonovski (1925)
und Stedman u. Barger (1925)

1) Über den hypothetischen Weg der phytochemischen Synthese des Ringsystems des Physostigmins aus Tryptophan s. Stedman und Barger (1925) l. c.

Physostigmin vom Schmelzpunkt 105°. Es scheinen aber doch isomere oder tautomere Formen zu bestehen. Einer solchen Hydratform käme dann die „Eserinol-Form“ zu, während die „Eserinamin-Form“ (Polonovski) sowohl die Bildung von Nitroso- und Benzoylderivaten, wie auch den ungesättigten Zustand erklären würde. Die Eserinamin-Form wurde nach der Formulierung des Physostigmins von 1923 dargestellt als:



Nach der neueren Formulierung von 1925 läßt sie sich nur mit fünfwertigem Stickstoff wiedergeben.

Pharmakologie. Das Physostigmin gehört zu den giftigsten Alkaloiden. Dadurch unterscheidet es sich wesentlich vom Pilocarpin, mit welchem es sonst manche pharmakologische Ähnlichkeit besitzt. Es kann zu den parasympathischen Reizgiften, also zur Reihe des Cholin, Muscarin, Pilocarpin gezählt werden, ist auch wie diese Basen ein Antagonist des Atropins. Die Steigerung der Empfindlichkeit der kranial- und sakral-autonom innervierten Organe für die Nervenreizung nach Physostigmineinnahme ist von Loewi und Mansfeld¹ besonders für quergestreifte Muskeln, Speicheldrüsen, das Herz, die Harnblase gezeigt worden.

Physostigmin hat auch ausgesprochene Wirkungen auf das Zentralnervensystem. Es erhöht die Erregbarkeit motorischer Rindenzentren, was bei bereits vorhandener Disposition zu epileptiformen Krämpfen führen kann. Die Atmung wird teils durch Erregung des Atemzentrums im verlängerten Mark, teils durch Reizung des Lungenvagus beschleunigt. Höhere Dosen führen aber zu Atemlähmung, die die primäre Ursache letaler Ausgänge bildet. Als minimale tödliche Dosis für den Menschen werden 0,01 g angenommen. Unter vier Personen, die eine „schlechte Sorte“ von Cocain zu schnupfen glaubten, in Wirklichkeit aber etwa 0,06 g Physostigminsalicylat zu sich genommen hatten, erlag einer der Vergiftung.² Vergiftungen sind selten beschrieben worden.³

1) O. Loewi und G. Mansfeld, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **62**, 180 (1910).

2) A. Gernhardt, Klin. Wochenschr. **1927**, Nr. 30, S. 1433.

3) Über eine tödliche Selbstvergiftung s. a. J. Kratter, Chem.-Ztg. **1911**, S. 1107.

— Gernhardt erwähnt folgende Vergiftungsfälle: Cameron und Evans 1864, Massenvergiftung, 46 Fälle, darunter 1 Todesfall; Speer 1874, Einbringen in die Nase; Dunlop 1887, Resorption von der Bindehaut aus; Gassicourt 1876, Folli 1896, innerliche Anwendung; Lodderstädt 1888, Christison, subcutane Anwendung; Leibholz 1892, Doppelselbstmord; v. Neureiter 1922, Selbstmord.

Die peripheren Erscheinungen des Systemgiftes sind besonders am Auge deutlich. Physostigmin bewirkt Kontraktion des Sphinkters der Iris wie des Ciliarmuskels, dadurch Miosis und Akkomodationskrampf. Die Verengung der Pupille tritt etwa 20 Minuten nach Einbringen einiger Tropfen einer 1%igen Lösung ins Auge ein. Nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde ist der Akkomodationskrampf fast vollständig; fernere Objekte werden ganz unscharf gesehen. Die Verhältnisse liegen also umgekehrt wie beim Atropin (s. S. 298). Der Akkomodationskrampf löst sich nach etwa 2 Stunden, der Akkomodationsapparat bleibt längere Zeit übererregbar. Die Pupillenverengung dauert länger als der Akkomodationskrampf an. Von therapeutischer Bedeutung bei entzündlichen Prozessen ist die durch Verengung von Blutgefäßen bedingte Veränderung der Blutzirkulation im Augeninnern. Indiziert ist die Anwendung des Eserins beim Glaukom, da es im Gegensatz zum Atropin den intraocularen Druck herabsetzt (Abfluß des Kammerwassers, Erleichterung der Iridektomie). Vorsicht ist auch in der Ophthalmologie nötig, weil die eingetropfte Lösung des Alkaloids durch die Tränenkanälchen in den Blutkreislauf gelangen kann.

Eserin bewirkt erhöhte Sekretion der Tränen-, Schweiß- und Speicheldrüsen. Für therapeutische Zwecke wird hier aber Pilocarpin vorgezogen. Da die kleinen Bronchien vom Vagus innerviert werden, kann Physostigmin deren peristaltische Bewegung verstärken und dadurch als Expectorans wirken. Magen¹ und Darm werden stark kontrahiert. Es kommt leicht zum Erbrechen. Die Darmwirkung wird auch therapeutisch benutzt: man gibt subcutan 0.0005—0.001 g Eserinsalicylat, besonders auch bei postoperativer Darmatonie. Die Darmbewegungen sind aber krampfartig, entsprechen nicht verstärkter physiologischer Peristaltik, weshalb Hypophysenpräparate vorzuziehen sind, die übrigens in die gestörte Rhythmik, die die Reizung der peripheren Vagusendungen durch Physostigmin hervorruft, wieder System bringen.²

Auch der Uterus wird stark erregt. Am Herzen bedingt die Vagus-

1) Über die Steigerung der Magensekretion beim Hund s. M. Pewsner, Biochem. Zeitschr. **2**, 340 (1907).

2) B. Zondek, Zentralbl. f. Chirurgie **1920**, S. 270. — Über Physostigmin als Darmtonikum in der Veterinärmedizin s. bes. E. Fröhner, Fortschr. d. Mediz. **1884**, S. 31. — Einführung in die Humanmedizin durch v. Noorden, Berl. klin. Wochenschr. **1901**, S. 1057. — Bekämpfung dieser Anwendung (Darm) siehe Henle, Zentralbl. f. Chirurgie, **1910**, S. 1361. Neuerdings wieder von H. E. Martin und S. Weiß, Journ. Americ. Medic. Assoc. **84**, 1407 (1925), bei postoperativem Meteorismus, Peritonitis, Toxämie mit andauernder Obstipation in höheren intramuskulär zu gebenden Dosen empfohlen. Über die Beeinflussung der Zusammensetzung des Dünndarmsekrets durch Physostigmin (Pilocarpin, Cholin)-Injektionen (Hund) s. P. Kubikowski, Compt. rend. Soc. de Biol. **97**, 930 (1927).

reizung Pulsverlangsamung (Anwendung gegen Tachykardie, eventuell gemeinsam mit *Digitalis*).¹

Außer an den glatten, vermag Physostigmin auch an den quergestreiften Muskeln Wirkungen auszulösen; es kommt bei letzteren zu fibrillären Zuckungen. Diese können durch Curare nicht aufgehoben werden, wohl aber durch Atropin. Dagegen können durch Curare gelähmte Tiere nach Eserin-Injektionen wieder zu spontanen Bewegungen veranlaßt werden.² Ein Antagonismus besteht auch gegenüber Magnesiumsalzen und deren lebensbedrohende curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigungen;³ ein Synergismus mit Barytsalzen.⁴ Physostigmin und Pilocarpin potenzieren sich in ihrem Effekt auf Herz, Darm, Auge, Uterus,⁵ da sie nach Bürgi ungleiche Angriffspunkte haben. Pilocarpin wirkt direkt erregend, Physostigmin erregbarkeitssteigernd, daher auch sensibilisierend am Herzen für die vagusreizenden Digitalispräparate.

Das injizierte Physostigmin wird schnell ausgeschieden und kann im Harn wiedergefunden werden.

Von den Nebenalkaloiden hat neuerdings das Geneserin einige Aufmerksamkeit auf sich gelenkt und die pharmakologische Untersuchung auch anderer, nicht natürlich auftretender Aminoxyde von einigen Alkaloiden zur Folge gehabt (s. unten). Physovenin scheint ebenso giftig wie Physostigmin zu sein. Die übrigen Alkaloide sind wenig studiert. Geneserin ist weniger wirksam als Eserin, auch weniger giftig und ein sehr schwaches Miotikum, während Physovenin als stark miotisch beschrieben wurde. Nach Stedman⁶ soll die miotische Wirkung des Eserinmoleküls dagegen an die Intaktheit der Urethangruppe gebunden sein; eine Anzahl synthetisch gewonnener Urethane von einfacherer Konstitution waren ebenfalls miotisch wirksam.

Geneserin soll nachweislich in der Pflanze aus Eserin durch einen Oxydationsprozeß entstehen, den eine Oxydase vermittelt. Die verminderte Toxicität beruht wahrscheinlich darauf, daß im Organismus langsam aber ständig Eserin zurückgebildet wird.⁷ Geneserin verstärkt die peristaltischen Darmbewegungen durch Erregung der Nerven des Splanchnicus.

1) R. Kaufmann, Wien. klin. Wochenschr. **1912**, Nr. 28. — S. a. L. Cheinisse, La Presse médic. **1920**, S. 466. — F. Moutier, Paris Médic. **1921**, S. 453. — Journ. Americ. Medic. Assoc. **78**, 469 (1922) empfiehlt Physostigmin peroral außer bei Tachykardie, bei Sympathikotonie und Reizerscheinungen des Solarplexus.

2) E. Harnack und L. Witkowsky, Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. **5**, 401 (1876). — **10**, 301 (1879). — **12**, 334 (1880). — **20**, 439 (1886).

3) R. Joseph und S. F. Meltzer, Journ. Pharm. exp. Therap. **1910**, I, 369.

4) H. Fühner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **82**, 51, 205 (1917).

5) S. a. S. Ishibashi, Ber. ges. Physiol. u. Pharmak. **37**, 900 (1926).

6) E. Stedman, Biochem. Journ. **20**, 719 (1926).

7) M. und M. Polonovski, Comp. rend. de l'Acad. **181**, 887 (1925). — Bull. Soc. Chim. (4). **39**, 1147 (1926).

Es beschleunigt die Sekretion der Speicheldrüsen und des Pankreas, erhöht die Dauer der Magensekretion,¹ verlangsamt die Herzkontraktionen. Es wird therapeutisch empfohlen zur Behandlung von Dyspepsie, des Solar-syndroms, der Tachykardie.² Es wird wie Eserin als Salicylat angewandt.

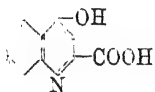
Die Aminoxyde der Alkaloide werden von Polonovski³ als Genalkaloide bezeichnet. Außer den Alkaloiden der Tropangruppe (s. S. 307) und dem Eserin, sind auch Strychnin, Brucin, Codein in Genalkaloide umgewandelt worden. Die Bildung der Genalkaloide scheint durch die Nachbarschaft saurer Gruppen wie COOH zum Stickstoffatom verhindert zu werden (Cocain, Ecgonin, Arecolin, Arecain).

Nach den Resultaten der trockenen Destillation könnte Yohimbin gleichzeitig ein Indol- und Chinolin-(Isochinolin-)Derivat sein.⁴

7. Chinolin-Gruppe

Die Beschreibung der natürlichen Indolderivate zeigte die zentrale Bedeutung, die hier dem Eiweißkonstituenten, der Aminosäure Tryptophan, zugeschrieben werden muß. Selbst scheinbar ganz eigenartig gebaute Alkaloide, wie jene der Steppenraute und der Calabarbohne, erwiesen sich als konstitutiv und damit wohl auch genetisch dem Tryptophan nahestehend. Den Übergang zu den natürlichen Basen der Chinolinreihe können wir daher wohl kaum anschaulicher gestalten als durch die Besprechung der Konstitution und Genese der Kynurensäure, einer Oxychinolincarbonsäure, von welcher Ellinger zuerst ihre Entstehung aus dem Tryptophan nachweisen konnte.

Kynurensäure, $C_{10}H_7NO_3$, wurde von Liebig 1853 im Hundeharn entdeckt. Sie wurde auch in jenem des Steppen-hundes gefunden. Kaninchen scheiden Kynurensäure nur nach Tryptophangaben aus.⁵ Die Bildung aus dem Tryptophan war aber unklar, da Camps (1901) für die Kynurensäure auf Grund synthetischer Arbeiten die Konstitution einer



1) W. Filinski und Ch. Rostkowski, *Compt. rend. Soc. de Biol.* **97**, 952 (1927).

2) Über den toxikologischen Nachweis des Geneserins s. M. Schoofs, *Journ. de Pharm. et de Chimie* **30**, 206 (1924). — Broschüre Brüssel 1924. — Zusammenfassende Referate über Geneserin s. E. Cattelain, *Journ. de Pharm. et de Chimie* (8) **1**, 59 (1925). — R. Levent, *Gaz. des Hôp.* **1926**, Nr. 8. — Neart, *Bullet. général. de Thérap.* **1924**, S. 367.

3) M. Polonovski, *Compt. rend. Soc. de Biol.* **94**, 145 (1926). — *Bull. génér. de Thérap.* **1926**, S. 208.

4) G. Barger und E. Field, *Journ. Chem. Soc.* **107**, 1025 (1915). — E. Winterstein und M. Walter, *Helv. Chim. Acta* **10**, 577 (1927). — Nach K. Warnat, *Ber. d. d. chem. Ges.* **59**, 2388 (1926) entsteht bei der Oxydation von Yohimbin eine Verbindung $C_9H_7NO_2$, die eine Indolmonocarbonsäure, $C_8H_6N \cdot COOH$, sein dürfte.

5) A. Ellinger, *Ber. d. d. chem. Ges.* **37**, 1801 (1904). — **39**, 2515 (1906). — *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **43**, 325 (1904).

γ -Oxychinolin- β -carbonsäure angegeben hatte. Kynurensäure kristallisiert in glänzenden, weißen Nadeln mit 1 Mol. Wasser. Sie löst sich gut in heißem Alkohol, wenig in kaltem Wasser und in Äther. Sie bildet mit Alkalien Salze, während das Chlorhydrat schon durch Wasser zerlegt wird. Sie ist aber noch in sehr verdünnten (0,06%) Lösungen durch Phosphorwolframsäure fällbar, verhält sich also analytisch noch als Base.

Beim Erhitzen zerfällt die Kynurensäure in Kohlensäure und Kynurin, das von Wenzel (1894) als γ -Oxychinolin erkannt wurde. Annie Homer¹ wies nach, daß die Kynurensäure γ -Oxychinolin- α -carbonsäure sei, was E. Besthorn² und E. Späth³ bestätigten. A. Homer reinigte Kynurensäure aus Hundeharn sorgfältig (F. 288—289° unter Kohlensäureentwicklung) und identifizierte sie mit der nach den Angaben von R. Camps⁴ dargestellten γ -Oxychinolin- α -carbonsäure. Die β -Carbonsäure wurde ebenfalls nach Camps herzustellen versucht, doch gaben die Versuche kein sicheres Resultat.

Besthorn kondensierte γ -Methoxychinaldin mit Formaldehyd und oxydierte die gebildete Methylolverbindung mit Salpetersäure zur γ -Methoxychinaldinsäure, die mit Bromwasserstoffsäure zur Kynurensäure verseift wurde. E. Späth verglich auch mehrere Derivate der synthetischen mit der natürlichen Säure. Ferner konnte er Kynurensäure über das Chlorderivat zur Chinolin- α -carbonsäure reduzieren.

Kynurensäure gibt mit Essigsäureanhydrid längere Zeit auf 140° erhitzt einen carminroten Farbstoff. Das ist eine allgemeine Reaktion der Chinolin- α -carbonsäuren (Besthorn 1894).

Gibt man Hunden Tryptophan, so scheiden sie 5 bis höchstens 38% der Menge, die sich theoretisch hätte bilden können, als Kynurensäure aus. Die Kynurensäure selbst erscheint zum größten Teil im Harn wieder, wenn sie subcutan oder per os an Hunde verabreicht wird. Somit erscheint die Kynurensäurebildung nur als ein Nebenweg des Tryptophanabbaus. Wahrscheinlich kann nur die natürliche l-Form in Kynurensäure übergeführt werden. Die Umwandlung erfolgt offenbar in der Leber. Auch die überlebende Leber (Hund) kann sowohl l-Tryptophan wie Indolbrenztraubensäure in Kynurensäure umwandeln.⁵ Letztere ist wahrscheinlich das Übergangsglied der Umformung. Nach intravenöser Verabreichung von Tryptophan an Kaninchen werden 7—28% als Kynurensäure im Harn wiedergefunden, während Indolbrenztraubensäure unter

1) A. Homer, Journ. Biol. Chem. **17**. 509 (1914). — **22**. 391 (1915).

2) E. Besthorn, Ber. d. d. chem. Ges. **54**. 1330 (1921).

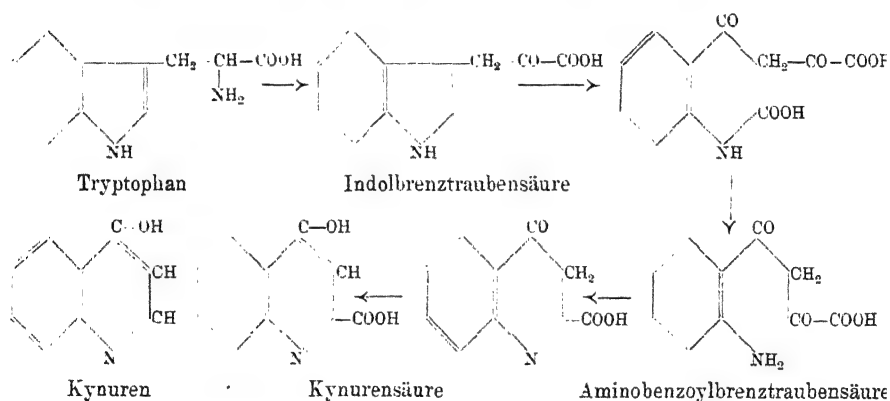
3) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **42**. 89 (1921).

4) R. Camps, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**. 390 (1901).

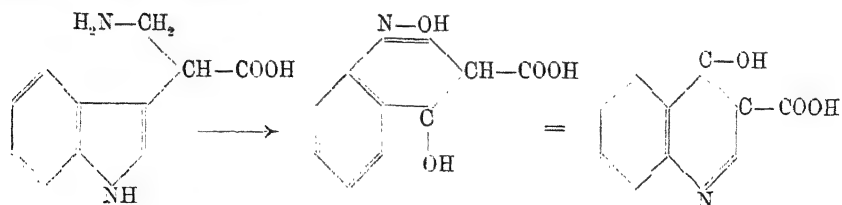
5) Z. Matsuoka und S. Takemura, Il. of Biochem. (Japan) **1**, 175 (1922). — Z. Matsuoka, S. Takemura und N. Yoshimatsu, Zeitschr. f. physiol. Chem. **143**. 199 (1925).

gleichen Umständen 1,2—11,7% liefert.¹ An einem Gallenfistelhund konnte festgestellt werden, daß ein Teil der Kynurensäure in der Galle ausgeschieden wird.² Außer der Kynurensäure war bisher keine andere Verbindung gefunden worden, die direkt aus dem Tryptophan in den tierischen Geweben entsteht. Zwischenprodukte des Abbaus erhielten Kotake und seine Mitarbeiter aus Tyrosin und Histidin, wenn sie sehr große Mengen dieser Aminosäuren verfütterten. Matsuoka und Yoshimatsu³ gaben nun Kaninchen größere Tryptophanmengen subcutan und erhielten neben Kynurensäure noch eine bisher unbekannte Substanz, die der Formel $C_{13}H_{14}N_2O_5$ zu entsprechen scheint. Sie bildet sechsseitige Tafeln; F. 195—196°.

Nach Ellinger und Matsuoka ist die Umwandlung des Tryptophans in Kynurensäure in folgender Weise zu denken:



Ellinger hatte dem Tryptophan einige Zeit eine von der später von ihm aufgestellten Formel abweichende Konstitution zugesprochen, die die Bildung der Kynurensäure, die damals als β -Carbonsäure aufgefaßt wurde, erklären sollte:

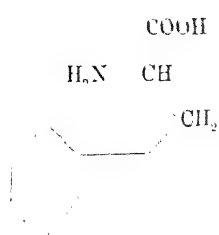


Wie man sieht, hätte die richtige Tryptophanformel zu dem jetzt als richtig erkannten Konstitutionsbild der Kynurensäure als einer α -Carbon-

1) A. Ellinger und Z. Matsuoka, ebd. 109. 259 (1920).

2) Y. Kotake und K. Ichihara, ebd. 169. 1 (1927).

3) Z. Matsuoka und N. Yoshimatsu, ebd. 143. 206 (1925). — s. a. Z. Matsuoka, Journ. Biol. Chem. 35. 333 (1918). — W. Robson, ebd. 62. 495 (1924).



säure geführt; offenbar ist aber diese Art der Umwandlung, bei welcher der Indolstickstoff verschwinden, während der Aminostickstoff sich resistenter erweisen sollte, im Widerspruch mit den Erfahrungen.

Diese schrittweise Umbildung, wie sie Ellinger und Matsuoka nun darstellen, ist auch vom allgemeinen biochemischen Standpunkt annehmbarer, als frühere Vorstellungen Ellingers, bzw. die Vorstellungen anderer Forscher, die von Ansichten A. Pictets beeinflusst erschienen, die sich nur auf die Resultate pyrogener Experimente stützten.

„Für unsere Auffassung von der Konstitution der Eiweißkörper ist die Tendenz zur Schließung des Pyridinrings im Tryptophan von Bedeutung. Viele Autoren (Hofmeister, Samuely)¹ sind geneigt, im Eiweißmolekül einen vorgebildeten Pyridinkern anzunehmen, namentlich weil die aus Eiweiß erhältlichen „Melanoidine“ bei der Reduktion Pyridin liefern und mit Rücksicht auf die Entstehung der Kynurensäure aus Eiweiß. Diese Annahme wird auf Grund der neuen Tryptophan-Formel überflüssig. Es liegt nahe, nach dem im Tierkörper beobachteten Vorgang auch an einen genetischen Zusammenhang zwischen Tryptophan und manchen in den Pflanzen gebildeten Pyridin- und Chinolinabkömmlingen zu denken.“ (Ellinger 1904, l. c.)

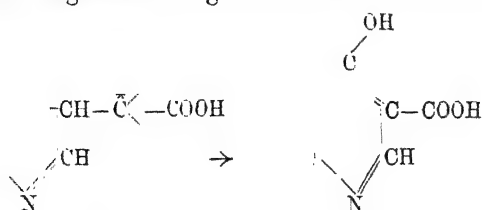
Für den leichten Übergang von Tryptophan in ein Chinolinderivat schien auch die Bildung jener Base zu sprechen, die Hopkins und Cole bei der Oxydation des Tryptophans erhielten und für ein Oxychinolin ansahen (s. S. 371). Ellinger selbst war es (1906, l. c.), der einmal zeigen konnte, daß es sich bei diesem Oxydationsprodukt um β -Indolaldehyd handle, dann, daß der bei der Tryptophanfäulnis entstehenden Säure die Konstitution einer Indolpropionsäure zukomme, wodurch die jetzt anerkannte Tryptophanformel sichergestellt erschien. Die Kynurensäurebildung wurde nun durch eine Ringerweiterung gedacht im Sinne einer von Plancher und Carrasco² am α , β -Dimethylindol ausgeführten Reaktion, die zu β -Chlorchinolin führte. „Zwanglos erklärt sich jedenfalls“, so bemerkte Ellinger damals, „durch diese Vorstellung die β -Stellung der Carboxylgruppe in der Kynurensäure, da bei allen bisher beobachteten Übergängen von substituierten Pyrrolen in Pyridine und Indolen in Chinoline die Substituenten die β -Stellung einnahmen“.

Im Gegensatz zu Pictets Ansichten, der die Bildung des Chinolinrings aus dem Indolkomplex als einen Methylierungsvorgang betrachtete, entsprechend der von ihm beobachteten Umwandlung von Methylpyrrolen

1) Siehe auch S. 19.

2) G. Plancher und O. Carrasco, Rend. Acc. Lincei 13. I. 573 (1904).

in Pyridine beim Durchleiten durch glühende Röhren, stellte sich Ellinger die Ringerweiterung auf Kosten eines Glieds (*) der Seitenkette vor,



die durch Oxydation auf 2Gliederreduziert wurde.

Der in mehreren Stufen gedachte Umwandlungsprozeß nach Ellinger und Matsuoka (s. oben)

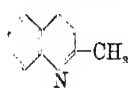
ist aber offenbar (abgesehen davon, daß die älteren Vorstellungen zu einer natürlich nicht nachgewiesenen β -Carbonsäure führten), auch den milder verlaufenden biochemischen Reaktionsfolgen besser angepaßt.

Als dem Kynurin sehr nahestehend erwies sich das

Echinopsin, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$, eine giftige Base, die Greshoff¹ aus der javanischen blauen Kugeldistel (*Echinops Ritro* L.) isoliert hatte, und welchem er die Zusammensetzung $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$ zuschrieb. Es bildet gelblichweiße Nadeln, F. 152°. Ziemlich löslich in Wasser, leicht in Chloroform, schwer in Äther. Inaktiv. Einsäuerig. E. Späth und A. Kolbe² konnten Echinopsin zu 1-Methyltetrahydrochinolin reduzieren. Mit Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid entstand 4-Chlorchinolin, dessen Reduktion Chinolin ergab. Andererseits konnte aus 4-Oxychinolin Echinopsin erhalten werden, indem ersteres mit Natrium und Methylalkohol im Rohr erwärmt wurde, worauf Jodmethyl zugegeben und im Rohr 20 Stunden auf 100° erhitzt wurde. Daraus ergab sich die Konstitution eines 1-Methyl-4-chinolons für das Echinopsin.³

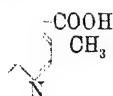


Das α -Methylchinolin (Chinaldin), $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$, ist von Aldrich und



Jones⁴ in der Analdrüse des Skunks (*Mephitis mephitis*) beobachtet worden. Farblose Flüssigkeit, mit Wasserdämpfen flüchtig. Löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, in Säuren;

wenig löslich in Wasser. Platinsalz F. 226—230°; Goldsalz F. 153°; Pikrat F. 177°.



In erkrankten Pflanzen von *Syndesmon thalictroides* kommt nach Beattie⁵ die 3-Methylchinolin-4-carbonsäure als Ester vor. F. 254°.

Als ein ziemlich einfaches Chinolinderivat, eine Dioxychinolin-carbonsäure, erwies sich nach Sahashi⁶ auch die bei der Spaltung des

1) Greshoff, Rec. trav. chim. **19**, 360 (1901).

2) E. Späth und A. Kolbe, Monatsh. f. Chem. **43**, 469 (1923).

3) Über die pharmakol. Wirkung des Echinopsins siehe R. Kobert, Intoxikationen. 2. Aufl. S. 1178.

4) J. B. Aldrich und W. Jones, Journ. exp. Med. **2**, 439 (1897).

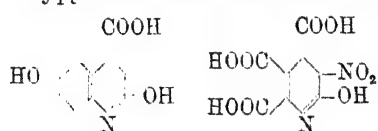
5) F. S. Beattie, Amer. Chem. Journ. **40**, 415 (1908).

6) Y. Sahashi, Biochem. Zeitschr. **159**, 211 (1925). — **168**, 69 (1926). — **189**, 208 (1927).

Rohoryzanins aus Reiskleie entstehende β -Säure von U. Suzuki und dessen Mitarbeitern.¹ Das Rohoryzanin, von welchem man annahm, daß es die heilberührende Substanz (Vitamin B der späteren Autoren), das Oryzanin, in noch unreiner Form enthalte, wurde als eine zusammengesetzte Verbindung beschrieben, die bei der Hydrolyse unter Verlust ihrer heilenden Wirkung die folgenden Produkte lieferte: 30% Nicotinsäure, 30% Cholin, 23% Traubenzucker, 10% der beiden stickstoffhaltigen Säuren α und β und etwas harzige Zersetzungsprodukte. Offenbar handelte es sich bei diesem Rohoryzanin aber um ein Gemisch (s. a. S. 55 und 246).²

Die β -Säure kann nach Sahashi aus dem alkoholischen Extrakt der Reiskleie gewonnen werden, indem der beim Stehen des Extrakts gebildete Niederschlag 2 Stunden mit 3%-iger Salzsäure gekocht wird. Es scheiden sich aus der wässrigen Lösung Nadeln mit 1 Mol. Kristallwasser aus. Aus Alkohol gewinnt man die Säure wasserfrei. Bei 150° getrocknet entspricht sie der Formel $C_{10}H_7NO_4$. Sie ist in kaltem Wasser sehr wenig, dagegen leicht in heißem löslich; löslich in heißem Alkohol und in Alkalien. Bis 315° kann sie ohne Veränderung und ohne zu schmelzen erhitzt werden.

Durch Darstellung von Salzen; Estern, Acetylverbindungen usw. ließen sich eine basische, eine COOH- und 2OH-Gruppen nachweisen. Die Zinkstaubdestillation liefert Chinolin. Bei 400° wird CO_2 abgespalten unter Bildung von 2,6-Dioxychinolin. Mit starker Salpetersäure wird der Benzolkern aboxydiert und es entsteht eine nitrierte Tricarbonsäure eines Oxypyridins, dem wahrscheinlich die nebenstehende Konstitution zukommt.



Die β -Säure selbst durfte somit als 2,6-Dioxychinolin-4-carbonsäure betrachtet werden, was auch durch die von Chininsäure (s. unten) ausgehende Synthese be-

wiesen wurde. Auf die Stellung der 2. Hydroxylgruppe in Stellung 6 wurde deshalb geschlossen, weil die β -Säure wie das 6-Oxychinolin die Thalleiochinreaktion gibt. Es ist dies die gleiche Stellung, die die Hydroxylgruppe auch im Chinolinteil des Chininmoleküls einnimmt. Diese Reaktion, die Chinin³, Cuprein, Chinidin, nicht aber das im Chinolinteil keinen Sub-

1) U. Suzuki, Shimamura und Otake. Biochem. Zeitschr. **43**, 89 (1912).

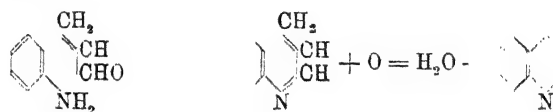
2) Das durch Sublimation der β -Säure erhaltene 2,6-Dioxychinolin wurde in Form des salzsauren Salzes polyneuritisch gemachten Tauben injiziert und ergab in 7 von 8 Fällen Aufhebung der Symptome. Sahashi nimmt daher an (Refer. Chem. Zentralbl. **1928**, I, 87), daß die antineuritische Wirkung des Rohoryzanins wenigstens zum Teil auf den Kern des 2,6-Dioxychinolins zurückzuführen ist, oder auf dessen tautomere Form, das 6-Oxy-2-keto-1,2-dihydrochinolin.

3) Der Name ist von *grün* und Chinin abgeleitet (Brandes und Leber 1839). Näheres s. W. B. Hart, Journ. Soc. Chem. Ind. **40**, 72 (1921). — H. Fühner, Arch. d. Pharm. **244**, 602 (1906). — Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2714 (1905). — E. Comanducci, Chem. Zentralbl. **1911** I, S. 325 — A. Christensen, Ber. d. pharm. Ges. **26**, 249 (1916). — R. Weller, Ber. d. d. chem. Ges. **54**, 230 (1921).

stituenten tragende Cinchonin gibt, besteht in einer smaragdgrünen Färbung, die auf Zusatz von Chlorwasser (Bromwasser) und Ammoniak auftritt.

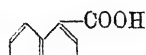
Die Chinolinverbindungen sind, wie schon der Name besagt (s. S. 14), zuerst durch den Abbau der Chinabasen erhalten worden.

Das Chinolin selbst, C_9H_7N , ein farbloses Öl, das ähnlich wie Bittermandelöl riecht, bei 236° siedet, ist in Wasser nicht löslich, leicht dagegen in Alkohol, Äther und vielen organischen Lösungsmitteln. Über die Konstitutionsermittlung und erste Synthese s. S. 16. Von den zahlreichen späteren Synthesen erwies sich auch für die Gewinnung zahlreicher Chinolinderivate am fruchtbarsten jene von Zd. H. Skraup (1881): Anilin, bzw. Anilinderivate mit Glycerin und Schwefelsäure in Gegenwart von Nitrobenzol oder andern Oxydationsmitteln (wie Arsensäure) erhitzt, liefert Chinolin; Glycerin wird dabei intermediär in Acrolein übergeführt, das sich zunächst mit Anilin zu Acroleinanilin kondensiert:



Über den Reaktionsmechanismus, nach welchem Chinolin bei der Destillation animalischer Stoffe (s. S. 18) entsteht, ist nichts sicheres bekannt. Johnson und Daschavsky¹ erhielten bei der trockenen Destillation von Seidenfibroin neben Phenol, p-Kresol, Indol, auch Chinolin, das sie von der Diacipiperazinform des Phenylalanins ableiten.

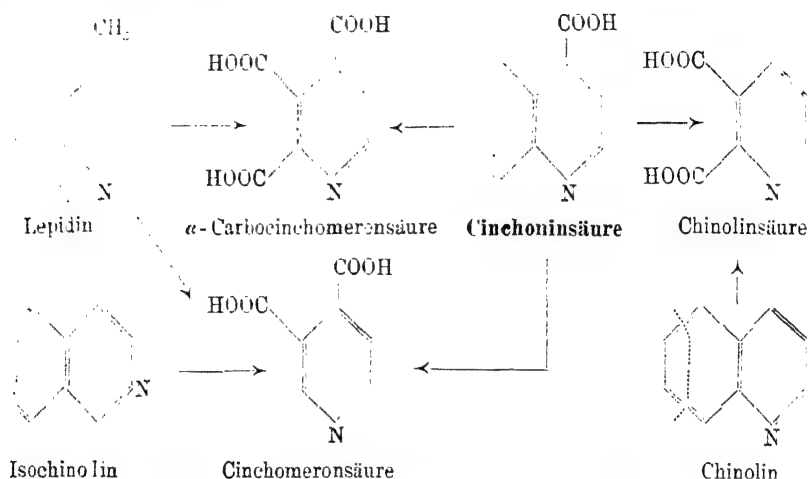
Über Oxydationsprodukte, Pyridincarbonensäuren, die aus Chinolinderivaten, bzw. Chinabasen erhalten wurden s. S. 244 (Chinolinsäure, Cinchomeronsäure, α -Carbocinchomeronsäure). Von den 7 möglichen und bekannten Chinolinmonocarbonsäuren interessieren hier die 3 Säuren, deren Carboxylgruppe im Pyridinkern sich befindet: α -Chinolincarbonensäure oder Chinaldinsäure, β -Chinolincarbonensäure und γ -Chinolincarbonensäure oder Cinchoninsäure. Letztere, zuerst 1870 von Caventou und Willm bei der Oxydation von Cinchonin mit Permanganat erhalten, ist für die Konstitutionsaufklärung der Chinaalkaloide von besonderer Bedeutung geworden, da sie die Stellung der die beiden Hälften des Moleküls verbindenden Kette anzeigte, sowie den Nachweis lieferte, daß das freie Hydroxyl (Cinchonin, Chinin) nicht im Chinolinteil zu suchen sei, da bei der Oxydation sonst eine Oxycarbonensäure hätte entstehen müssen. Die Konstitution der Cinchoninsäure ergab sich aus jener ihrer Oxydationsprodukte. Bei der weiteren Oxydation entstehen die oben er-



Cinchoninsäure

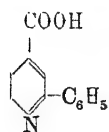
1) T. B. Johnson und P. G. Daschavsky, Journ. Biol. Chem. **62**, 197 (1924).

wähnten 3 Pyridincarbonsäuren. Die Konstitution der α -Carbocinchomeronsäure und der Cinchomeronsäure ergibt sich aus ihrer Bildung bei der Oxydation von γ -Methylchinolin (Lepidin); Cinchomeronsäure entsteht auch bei der Oxydation von Isochinolin; Chinolinsäure endlich bei der Oxydation von Chinolin:



Chinolin gehört zu jenen Basen mit dreiwertigem Stickstoffatom, die dennoch wie quaternäre Ammoniumbasen curareähnlich lähmend auf die Enden motorischer Nerven wirken. Ähnlich dem Chinin ist es ein, alle Zellfunktionen lähmendes Gift. Es wirkt auch antipyretisch, doch hat sich weder Chinolin, noch haben sich seine einfachen Derivate in der therapeutischen Praxis bewährt. Die antipyretische Wirkung des Chinolins ist unsicher, es reizt die Verdauungsorgane, kann zu Collapsen führen und hat keinerlei spezifische Wirkung auf die Fiebererreger (Malaria).

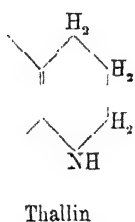
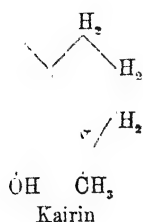
Ein wichtiges Medikament ist dagegen das α -Phenylderivat der Cinchoninsäure geworden, das unter der Bezeichnung Atophan zu einem der verbreitetsten Mittel gegen die Gicht geworden ist. Atophan vermag die Harnsäureausscheidung stark zu vermehren.¹ Es hat auch antipyretische, daneben analgetische und antiphlogistische Eigenschaften, die seine und seiner Derivate günstige Wirkung auch bei Rheumatismus, Neuralgien erklärt.



Atophan

Zu Anfang der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts hatte man von der falschen Voraussetzung ausgehend, daß das Chinin das Derivat eines hydrierten Chinolins sei, ein hydriertes o-Oxy-N-Methylchinolin dargestellt (O. Fischer) und als Fiebermittel (Filehne 1882) eingeführt,

1) A. Nicolaier und M. Dohrn, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **93**. 331 (1908). — E. Impens, Arch. intern. de Pharm. et de Thérapie **22**. 333 (1912). — W. Weintraud, Therapie d. Gegenw. **52**. 97 (1911).



das Kairin, das sich seiner gefährlichen Nebenwirkungen wegen aber ebensowenig zu halten vermochte, wie das von Skraup gewonnene Thallin. Übrigens hat schon J. C. Dippel (1673—1734) sein Tieröl als bestes Mittel gegen Malaria

angepriesen.¹

Von falschen Anschauungen über die Konstitution des Chinins ausgehend, gelangte Knorr zu dem so wichtig gewordenen Antipyretikum Antipyrin (1884). Von dieser Zeit an datiert man gewöhnlich die Entwicklung der modernen Heilmittelsynthese. Die Fiebermittel erwiesen sich gleichzeitig als ausgezeichnete Analgetika und da zudem die Bekämpfung des Fiebers als solchem immer mehr eingeschränkt wurde, verloren die Versuche das Chinin als Fiebermittel durch einfachere synthetisch zugängliche Chinolinderivate zu ersetzen, an Interesse.

Die neuere Zeit brachte dann die restlose Aufklärung der Konstitution des Chinins. Die praktischen Bestrebungen standen dann besonders im Zeichen der „Chemotherapie“, den Versuchen, durch Umformungen des Chininmoleküls zu Verbindungen zu gelangen, die im Sinne P. Ehrlichs eine spezifische bakterientötende Fähigkeit ausüben. Diese Bestrebungen (Morgenroth) haben sich aber bisher nicht erfüllen lassen, jedenfalls nicht in dem Maße bzw. vergleichbar mit der Art, wie Chinin auf die Erreger der Malaria zu wirken vermag. Ein verhältnismäßig einfaches Chinolinderivat ist das Plasmochin, das neuerdings zur Bekämpfung der Malariaparasiten Verwendung findet und chemisch als Alkylamino-6-methoxychinolinsalz bezeichnet wird (s. unten).²

Alkaloide der Chinarinden. — Chinin

Die in Südamerika heimischen China- oder Fiebrerrindenbäume³, zahlreiche Arten der beiden Gattungen *Cinchona* und *Rimijia* aus der Familie der Rubiaceen, sind Träger einer großen Anzahl von Alkaloiden, von denen das Chinin das weitaus wichtigste, in den jetzt verwendeten Fabrikrinden in größter Menge vorhanden ist.

Die Alkaloide finden sich besonders in der Wurzelrinde, dann in der Stamm- und Astrinde, aber in sehr verschiedener Menge, je nach der Art, dem Alter der Pflanze, dem Klima, der Düngung usw. Der Aus-

1) Siehe E. P. Häussler, Schweiz. Apoth.-Zeitg. 56. 207 (1918).

2) Plasmochin kann nach W. Schulemann, F. Schönhofer und A. Wiegler, Chem. Zentralbl. 1928 I, 2193, noch in einer Verdünnung von 1:200000 durch die Blaufärbung mit Chloranil nachgewiesen werden.

3) D. Kempfski, Der Fiebrerrindenbaum, 1923. Dort auch die wichtigste Literatur über die Kultur der Chinabäume (72 Literaturstellen).

druck „Chinar“ stammt aus der Sprache der Inka, die mit „Quina“ (Kina) überhaupt jede Rinde bezeichneten. So erklärt sich die Einführung der Stammsilbe „Chin“ in eine Reihe chemischer Namen, wie Chinin, Chinon,¹ Chinolin usw.

Der Name Cinchonin und die von diesem abgeleiteten Ausdrücke haben ihren Ursprung von der Bezeichnung der Pflanzengattung durch Linné 1742 als *Cinchona*, zum Andenken an jene Gräfin von Cinchon, der Gattin des Vizekönigs von Peru, die 1638 durch Anwendung der bis dahin unbekannten² wunderkräftigen Rinde vom Fieber geheilt wurde (Polvo de la condesa).

Schon 1639 kamen dann die Chinarinden nach Spanien, 1643 nach Rom, 1655 nach England und müssen schon vor 1669 in Deutschland bekannt gewesen sein. Der Baum selbst wurde den Europäern erst 1738 bekannt. Im 19. Jahrhundert begann man die kostbaren Bäume auch anderorts anzupflanzen, um sie vor dem Untergang durch den rücksichtslosen Raubbau in ihrer Heimat zu retten, der indessen in neuerer Zeit einem rationellen Verfahren der Gewinnung der Rinden gewichen ist.

Nachdem die ersten Akklimatisationsversuche mißglückt waren, gelangte man 1852 auf Java zu guten Erfolgen, dann 1859 in Ostindien, später auch in andern Ländern. Java liefert heute 90 % der Weltproduktion.

1921 wurden in Niederländisch-Indien auf 132 Plantagen von insgesamt 15600 ha Flächeninhalt etwa 9,5 Millionen kg trockener Rinde, entsprechend etwa 0,54 Millionen kg Chinin gewonnen. Durch Zuchtwahl gelang es, den Gehalt der Rinden an Chinin stark zu steigern (bei einzelnen Bäumen bis zu 15 % des Rindengewichts). Auf Java werden jetzt nur noch *Cinchona Ledgeriana* und *C. succirubra* kultiviert. Im großen waren noch angepflanzt worden: *C. calisaja* mit etwa 10 % Alkaloiden, meist Chinin, *C. officinalis*, *C. Pahudiana*. *Remijia pedunculata* enthält vorwiegend Cuprein und etwa 1–2 % Chinin.

Die *Succirubra*-Bäume liefern die sogenannte Apothekerrinde mit etwa 2 % Chinin, daneben noch Cinchonin, Chinidin und Cinchonidin, die für die Bereitung von Extrakten, *Tinctura Chinae composita* und Chinawein ebenfalls von Wert sind. Meist dient die Art *C. succirubra*, die gegen Krankheiten am widerstandsfähigsten ist, als Unterlage, während die chininreiche Art *C. Ledgeriana*, die weitaus den größten Teil des Chinins liefert, auf diese aufgepfropft wird. Ein 25-jähriger Ledgerbaum liefert etwa 20 kg trockener Rinde, entsprechend etwa 1,2 kg Chinin.

Die wirksamen Bestandteile der Chinarinde waren schon 1746 von de la Garaye im unreinen Zustand als „wesentliches Chinasalz“ dar-

1) Von Chinasäure, bei deren Oxydation es zuerst gewonnen wurde (Woskresensky 1838, im Laboratorium Liebig's; zuerst als Chinoyl bezeichnet).

2) Die ältere Kenntnis der Heilwirkung scheint auf die Gegend von Loxa beschränkt gewesen zu sein.

gestellt worden. Es waren offenbar Salze der Chinaalkaloide mit Chinasäure. Von den zahlreichen Forschern, die sich zu Anfang des 19. Jahrhunderts mit den Chinarinden befaßten, ist besonders der portugiesische Arzt Gomez zu nennen, der (1811) eine kristallisierte Substanz erhielt, die er Cinchonin nannte. Pelletier und Caventou konnten dann 1820 die basische Natur dieses Körpers zeigen und außerdem feststellen, daß er nicht einheitlich sei und neben dem Cinchonin noch eine andere Verbindung enthalte, die als Chinin bezeichnet wurde.

Von den Nebenalkaloiden wurde das Chinidin 1833 von Henry und Delondre isoliert, das Cinchonidin 1848 von Winckler, 1869 folgte das Cinchotin durch Caventou und Willm. 1872 Chinamin durch Hesse, 1877 Conchinamin, 1881 Cinchamidin durch denselben, im gleichen Jahre Cinchonamin von Arnaud und Hydrochinidin von Forst und Böhringer, 1882 sodann das Hydrochinin von Hesse, der zwei Jahre später eine Reihe von neuen Alkaloiden in der Rinde von *Remijia purdieana* auffand, das Concusconin, Chairamin, Chairamidin, Conchairamin, Conchairamidin.

Im gleichen Jahre entdeckten Paul und Cownley das Cuprein in einer andern *Remijia*-art. In der sogenannten Cuscorinde war schon 1829 das Aricin von Pelletier und Carriol und das Cusconin von Leverkus gefunden worden.

Von den sehr zahlreichen Isomeren des Chinin, Cinchonin und Cinchonidins scheint das 1853 von Pasteur aus Chinin erhaltene Chinicin (Chinotoxin) auch natürlich vorzukommen.

Diese Alkaloide, denen sich noch einige weniger gut untersuchte anschließen¹⁾, finden sich in den Chinarinden gebunden an verschiedene für die Pflanzengattung charakteristische Säuren, wie China- und Chinovsäure, China- und Chinovagerbsäure. Die Chinasäure, 1790 von F. C. Hofmann entdeckt, ist der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden. Sie erwies sich als eine Hexahydrotetraoxybenzoesäure.²⁾

Übersicht der Chinabasen

Hydrocinchonin $C_{19}H_{23}N_2(OH)$	Cinchonin $C_{19}H_{21}N_2(OH)$	Cinchonidin $C_{19}H_{21}N_2(OH)$	Hydrocinchonidin $C_{19}H_{23}N_2(OH)$
$\left\{ \begin{array}{l} \text{Chunamin} \\ \text{Conchinamin} \\ C_{19}H_{22}N_2(OH)_2 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Cuprein} \\ C_{19}H_{20}N_2(OH)_2 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Cinchonamin} C_{19}H_{23}N_2(OH) \\ \text{Alkaloide von Rem. purdieana und der} \\ \text{Cuscorinde, } C_{22}H_{26}N_2O_4 \text{ und } C_{23}H_{26}N_2O_4 \end{array} \right.$	
Hydrochinin $C_{19}H_{22}N_2(OH) \cdot (OCH_3)$	Chinin $C_{19}H_{20}N_2(OH) \cdot (OCH_3)$	Chinidin $C_{19}H_{20}N_2(OH) \cdot (OCH_3)$	Hydrochinidin $C_{19}H_{22}N_2(OH) \cdot (OCH_3)$
	Chinicin (Chinotoxin) $C_{18}H_{21}N_2(CO) \cdot (OCH_3)$		

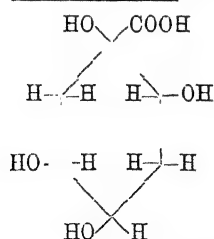
1) Das Paricin von Hesse (1873) soll der Formel $C_{16}H_{18}N_2O$ entsprechen; das Dicinchonin (Hesse 1885), der Formel $C_{33}H_{44}N_4O_2$, ist amorph; beide von *C. succirubra*.

2) Die Chinasäure, die nach M. Freund und Wassermann (1909) sich auch am

Isolierung der Alkaloide¹. Über die Geschichte der Chininfabrikation schreibt Tschirch² (hier gekürzt): Beide Basen, Chinin und Cinchonin, wurden alsbald im Laboratorium von Pelletier und Caventou im großen dargestellt. Pelletiers Fabrik besteht noch heute. 1823 fabrizierten die Apotheker Niewenhuis und d'Ailly Chinin in ihren Amsterdamer Laboratorien. 1828 begann Jobst in Deutschland die Fabrikation, 1829 nach einer Angabe von D. Howard dessen Großvater. 1827 stellten Riedel, 1846 Zimmer Chininsulfat dar. Im Jahre 1905 gab es 21 Chininfabriken, 5 in Frankreich, 3 in England, 2 in Deutschland, 2 in Italien, 2 in Holland, 4 in Amerika, je eine in Java, Bengalen und Madras³.

Chininhaltige Extrakte kamen (1793, 1820) von Südamerika gelegentlich in den Handel. Eine Chininfaktorei wurde aber 1841 in Bolivien in Betrieb gesetzt. In Britisch-Indien wurde die erste Chininfabrik von Broughton 1870 errichtet. Das Produkt enthielt aber nur 18 % Chinin, neben 54 % Cinchonidin, 13 % Cinchonin und 15 % amorphen Alkaloiden und Farbstoff. 1873 folgte die Herstellung der „Cinchona febrifuga“ in Sikkim nach dem Verfahren von De Vrij. Dieses „Quinetum de Vrij“ wurde nach etwas verändertem Verfahren 1877 in Java von Eijdmann hergestellt. Reines Chinin wird seit 1900 in der Faktorei Bandoeng auf Java gewonnen: man geht von einem Gemisch der Rinden von *C. Ledgeriana* und *Succirubra* aus. „Die Ungereimtheit, daß man in Java, dem Lande der Chinabäume, zur Bekämpfung der Malaria Chinintabletten aus Deutschland beziehen oder, wie ich 1888, mitbringen mußte, ist damit behoben“ (Tschirch).

Im Jahre 1917 wurde die Vergrößerung der Chininfabrik Bandoeng so beschleunigt, daß man auf eine Tagesproduktion von 2000 kg zu kommen hoffte. Die europäische Chininfabrikation aus Javarinden wäre dadurch



konstitutiven Aufbau von Alkaloiden beteiligt, insofern sie beim erschöpfenden Methylieren des Cevins (s. d.) erscheint, hat nach P. Karrer, R. Widmer und P. Riso die nebenstehende Konstitution [Helv. chim. Acta 8. 195 (1925)]. Chinasäure, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_6$, bildet Prismen. F. 161,5°. Löslich in Wasser, wenig in Alkohol. Linksdrehend. Über Chinovasäure, $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_5$ s. H. Wieland und M. Erlenbach, Annal. d. Chem. 453. 83 (1927).

1) Eine ausführliche Beschreibung der Extraktion der Fabrikrinden im Laboratoriumsversuch wie im Betriebsverfahren und die Verarbeitung auf Chininsulfat, sowie die Herstellung anderer Chininsalze und Euchinin s. bei J. Schwyzer, Die Fabrikation der Alkaloide. 1927. — S. a. P. Siedler in Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie 1. 246 (1914).

2) A. Tschirch, Handbuch d. Pharmakognosie, 3. Band, S. 554 (1922).

3) 1922 noch 13: 2 in Frankreich, 2 in England, 3 in Deutschland, 2 in Holland, 2 in Amerika, je eine in Java und Japan. Die Fabrik in Bandoeng (Java) erzeugte 1922 etwa ein Drittel des Weltbedarfs (200 000 kg).

ernstlich bedroht worden. Indien soll durch weitere Pflanzungen von Java unabhängig gemacht werden. Die größten Pflanzungen Britisch-Indiens befinden sich auf Ceylon. Die Fabrik in Madras lieferte im Jahre 1924 25 10 000 kg Chininsulfat, 162 kg Chinindichlorid und 510 kg Cinchonin¹. Auch im belgischen Kongo sollen Chinabäume für den Bedarf der eigenen Bevölkerung, die sehr stark unter der Malaria leidet, angepflanzt werden². In Italien ist die Chiningewinnung staatlich monopolisiert; die Regierung bemühte sich, Chinarinde aus Java direkt zu importieren, um sich von dem den Weltmarkt beherrschenden Chinitrust in Amsterdam zu befreien³.

Noch vor 20 Jahren war die Umwandlung von Chininderivaten aus zugekauftem Chininsulfat rentabel. „Heute fabriziert nur noch der mit finanziellem Erfolg, welcher vom ursprünglichen Rohstoff ausgehen kann, d. h. wer über das nötige Kapital für kostspielige Installationen und zum Ankauf großer Mengen von teuren Rohwaren verfügt. — Um sich einen Begriff dieser Sachlage zu machen, genügt es zu wissen, daß die Kosten einer Extraktionsanlage für nur 20 kg Chininsulfat pro Tag kaum weniger als 200 000 Frs. (ohne Dampfkesselanlage und die Fabrikgebäude) betragen, während diejenigen für die Apparatur zur täglichen Umwandlung dieser Mengen in Echinin mit 20 000 Frs. hoch genug angesetzt sind“ (Schwyzer).

Die „Fabrikrinden“ aus Java und Ceylon enthalten 5 bis 8 % Chinin (als Sulfat berechnet) und verhältnismäßig wenig (2 bis 5 %) Nebenbasen. „Für die Chininfabrikation haben sie daher die zentral- und südamerikanischen Rinden völlig verdrängt, welche relativ wenig Chinin und viel Nebenalkaloide enthalten“ (Schwyzer).

Zur Gewinnung des Chinins werden die fein gemahlenden Rinden mit Kalkmilch und Natronlauge zu einem dicken Brei gemischt, der in Extraktionsapparaten mit Benzol⁴ behandelt wird. Der Benzollösung werden die Basen mittels reiner verdünnter Schwefelsäure entzogen, das Benzol dann wiederholt zur Extraktion des gleichen Rinden-Kalkgemisches verwendet, bis dieses praktisch erschöpft ist. Die zum Auswaschen verwendete Schwefelsäure ist in einem solchen Überschuß verwendet worden, daß die Alkaloide in Form einer sauren Bisulfatlösung gelöst erscheinen. Würde man direkt auf Sulfat arbeiten, so müßte, der Schwerlöslichkeit

1) The Lancet 1926, S. 248.

2) Houssiau und Duwez, Bruxelles Médical 1926, S. 1288.

3) Chemiker-Zeitung 1925, S. 792.

4) Das früher verwendete Petroleum ist vom extrahierten Brei sehr schwer und nur mit großen Verlusten zu entfernen, während das Benzol fast quantitativ abgetrieben werden kann. (Der Benzolverlust beträgt immerhin das 2—3 fache des Gewichts des gewonnenen Chininsulfats.) Im Laboratorium verwendet man auch Äther, Chloroform, Benzin usw.

des Sulfats wegen, das Auswaschen der Benzollösung bei einer Temperatur erfolgen, die höher als der Siedepunkt des Benzols liegt. Dies wäre nicht nur umständlicher, sondern gäbe auch ein unreineres Produkt, da die heiße wässrige Lösung auch Harze und Farbstoff aufnehmen würde, zudem das Chinin selbst zum Teil verharzen könnte.

Die Lösung der Bisulfate wird mit reiner Sodalösung in der Hitze neutralisiert, dann schwach angesäuert und in der Hitze mit Entfärbungskohle behandelt, heiß filtriert und kristallisieren gelassen. Das so erhaltene rohe Chininsulfat, das als Nebenbasen besonders Cinchonidin, Hydrochinin enthält, kann durch Umkristallisation aus heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle völlig rein und farblos erhalten werden.

Die Mutterlaugen von den Kristallisationen des Chininsulfats werden noch auf Chinin und eventuell auf die Nebenbasen Cinchonidin, Chinidin und Cinchonin verarbeitet. Zu diesem Zweck werden sie, ebenso die alkaloidhaltigen Waschwässer und Rückstände mit Soda ausgefällt, später die kristallinisch gewordenen Basen abgenutscht und getrocknet. Nun werden diese Basen in die Bisulfate übergeführt, weil das Chininbisulfat vor jenen der Nebenbasen aus den Lösungen auskristallisiert. Dieser Prozeß wird wiederholt, d. h. man fällt die Mutterlaugen dieser Ausscheidung von Chininbisulfat wieder mit Soda und führt nochmals in die Bisulfate über. Die so gewonnenen weiteren Fraktionen von Chininbisulfat werden wie oben auf reines Sulfat verarbeitet.

Die Isolierung der drei genannten Nebenbasen scheint nach verschiedenen Methoden zu erfolgen. Nach P. Siedler (l. c.) kann man wie folgt verfahren:

Cinchonidin läßt sich als schwerlösliches weinsaures Salz aus den Mutterlaugen durch konz. Seignettesalzlösung abscheiden. Man führt mit Salzsäure in das leicht lösliche Chlorid über und fällt mit konz. Ammoniaklösung die freie Base aus, die ausgewaschen und getrocknet wird. Chinin und Chinidin sind beigemengt, können aber durch wiederholte Extraktion mit Äther entfernt werden, was man am Verschwinden der Thalleiochinreaktion kontrolliert. Durch wiederholtes Lösen in Salzsäure und Ausfällen durch Ammoniak, schließliche Umkristallisation aus Alkohol wird Cinchonidin ganz rein erhalten.

Chinidin kann nach der Abscheidung des Cinchonidins als Tartrat mit einer konz. Jodkaliumlösung ausgefällt werden oder man stellt mittels überschüssiger Weinsäure ein ebenfalls schwerlösliches saures, weinsaures Chinidin dar. Die Reinigung geschieht dann ähnlich wie bei Cinchonidin durch Lösen und Umfüllen mit Ammoniak, Umkristallisation aus Spirit.

Cinchonin endlich wird aus den restierenden Mutterlaugen durch Alkali gefällt und die stark mit harzartigen Nebenprodukten verunreinigte Ausscheidung erschöpfend mit siedendem Alkohol extrahiert. Beim Erkalten scheidet sich Cinchonin fast völlig aus, während die übrigen, noch

vorhandenen Basen im Alkohol gelöst bleiben. Die Alkaloidbase wird abgenutzt, mit verdünnter Schwefelsäure in das Sulfat übergeführt, unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Durch abermaliges Ausfällen mit Alkali und Umkristallisation aus Alkohol kann reines Cinchonin erhalten werden.

Die übrigen Basen werden nicht isoliert, dienen aber in ihrer Gesamtheit in gereinigter Form als Chinoidin als billiges Fiebermittel. In diesem Gemisch sind dann auch während der Fabrikationsprozesse entstandene Umwandlungsprodukte der Hauptalkaloide enthalten. Das Gemisch der oben genannten vorherrschenden Nebenbasen dient bisweilen zur Herstellung von bitteren Likören.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Chinin, $C_{20}H_{21}N_2O_2$, erhält man gewöhnlich in Form eines kristallinen Pulvers bzw. feiner seidenglänzender Nadelchen, die 3 Mol. Wasser enthalten und bei 57° schmelzen. Man kennt aber auch Hydrate mit 1, 2 und mit 8 bzw. 9 Mol. Wasser. Aus den Salzlösungen fällt es mit Alkali wasserfrei und amorph, geht aber leicht in die kristallinische Modifikation über. Die wasserfreie Form schmilzt bei 176° . In Wasser, Ligroin und Benzol löst sich Chinin sehr schwer, leichter in Chloroform und noch besser in Alkohol und Äther. Bei Zimmertemperatur braucht das wasserfreie Chinin etwa die 2000fache Wassermenge zur Lösung. In absolutem Alkohol stark linksdrehend: $[\alpha]_D^{15} = -158^\circ$.

Die Lösungen reagieren alkalisch und schmecken ungemein bitter. Die Salze der sauerstoffhaltigen Säuren, besonders das Sulfat, zeigen blau fluoreszierende Lösungen. Es ist eine bitertiäre, zweisäurige Base; Konstanten der 1. und 2. Dissoziation¹: $K_1 = 2,6 \times 10^{-6}$, $K_2 = 1,3 \times 10^{-10}$.

Chinin bildet mit manchen organischen Substanzen Doppelverbindungen, so mit Kohlenwasserstoffen, Aldehyden, Ketonen, Phenolen. Auch das Homochinin, das aus der China cuprea gewonnen und als ein besonderes Alkaloid angesehen wurde, ist als eine Doppelverbindung von Chinin mit dem nahe verwandten Cuprein erkannt worden. Über Komplexverbindungen mit Kupferhydroxyd s. Fr. Erben².

Das in der Fabrikation zuerst gewonnene Salz ist das Chininsulfat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 8H_2O$, weiße, glänzende Nadeln, löslich in 800 Teilen Wasser von 15° , in 25 Teilen von 100° , verwittert an der Luft und geht in eine Form mit 2 Mol. Kristallwasser über. Das sehr leicht lösliche Bisulfat hat in Salbenform als Mittel gegen Sonnenbrand Verwendung

1) J. O. Wakelin Barratt, Zeitschr. f. Elektrochem. **16**, 130 (1910).

2) Fr. Erben, Ber. d. d. chem. Ges. **58**, 468 (1925). — Über Fluoreszens-Erscheinungen bei Chinaalkaloiden s. P. Rabe und O. Marschall, Annal. d. Chem. **382**, 360 (1911). — Über die Strahlung des Chininsulfats s. de Broglie und L. Brizard, Compt. rend. de l'Acad. **152**, 136 (1911).

gefunden, wegen des Vermögens die ultravioletten Strahlen zu absorbieren. Das saure Chlorhydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$, bildet weiße Nadeln; die in 35 Teilen Wasser sich lösen; es ist besonders gut anwendbar, da die (nicht fluoreszierenden) Lösungen nicht verschimmeln und auch zur subkutanen Injektion sich verwenden lassen.

Unter den praktisch verwendeten Salzen¹ sind noch zu nennen: Chininhydrobromid, -salicylat; -valerianat, -tannat; unter den zahlreichen Chininpräparaten das Euchinin (Chininkohlensäureäthylester), Aristochin (Chinincarbonat bzw. -kohlensäureester).

Chinicin (Chinotoxin), strukturisomer mit Chinin, bildet ein gelbes Öl. Rechtsdrehend; bitter.

Chinidin, stereoisomer mit Chinin, ist mitunter bis zu mehreren Prozenten in manchen Chinarinden (z. B. *C. calisaya*) enthalten. Es ist etwa ebenso schwer in Wasser wie Chinin löslich, schwer auch in Chloroform, leicht in Alkohol und Äther und kristallisiert mit den Lösungsmitteln. Schmilzt wasserfrei bei 171°. Rechtsdrehend; $[\alpha]_D = +184^\circ$ (Chloroform). Das Sulfat löst sich schon in etwa 100 Teilen Wasser von Zimmertemperatur².

Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$, kristallisiert aus Alkohol wasserfrei in Prismen, F. 264°. Im Vakuum unzersetzt flüchtig. In kaltem Wasser noch weit schwerer löslich wie Chinin, auch in Alkohol und Äther schwer löslich. Rechtsdrehend; $[\alpha]_D = +234^\circ$ in Alkohol-Chloroformgemisch, worin es noch am besten löslich ist. Ziemlich starke, zweisäurige Base.

Cinchonidin, stereoisomer mit Cinchonin, begleitet Chinin vornehmlich in *C. succirubra*. Aus verdünntem Alkohol in Prismen, F. 207°. In Wasser sehr wenig löslich, leicht in Alkohol und Chloroform. Linksdrehend.

Cuprein, $C_{19}H_{22}N_2O$, in der Rinde von *Remijia pedunculata*, erhielt seinen Namen nach dieser Rinde, die, ihrer angelaufenen Kupfer ähnlichen Farbe nach, gewöhnlich als *China cuprea* bezeichnet wird. Chinin ist der Methyläther des Cupreins, das seiner freien Hydroxylgruppe entsprechend in Alkalien sich löst.

Cuprein kristallisiert in Prismen, die wasserfrei bei 198° schmelzen. Es löst sich ziemlich leicht in Alkohol, schwer in Äther und Chloroform. Linksdrehend. Es bildet Salze mit Säuren und mit Basen. Mit Halogenwasserstoffsäuren erhitzt entsteht Apochinin, ebenso bei der gleichen Be-

1) Als Herapathit wird ein aus Chininsulfat und Jodlösung herstellbares Perjodid bezeichnet, das 5mal so stark das Licht zu polarisieren vermag als Turmalin. Zusammensetzung: $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_4 \cdot 3H_2SO_4 \cdot 2HJ \cdot J_4 + 6H_2O$. Der Name ist auf den englischen Arzt W. B. Herapath zurückzuführen, der sich 1852—1857 mit optischen Untersuchungen von Alkaloiden befaßte.

2) Über die Löslichkeit der Salze der Chinaalkaloide s. G. L. Schaefer, Amer. Journ. Pharm. 82. 175, 218, 243 (1910).

handlung von Chinin. Chinin kann daher in Cuprein nicht zurückverwandelt werden, aus welchem es durch Methylierung entsteht¹.

Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, kristallisiert mit 2 Mol. Wasser, schmilzt wasserfrei bei 172°. Linksdrehend. Läßt sich ohne Umlagerung zu Hydrocuprein entmethylieren. Beständig gegen Permanganat, ebenso wie das isomere Hydrochinidin, F. 168°, rechtsdrehend, entsteht durch katalytische Reduktion, von Chinidin, wie Hydrochinin aus Chinin. In diesen und den beiden folgenden Hydroverbindungen ist die Vinylgruppe durch die gesättigte Äthylgruppe ersetzt.

Hydrocinchonin (Cinchotin, Cinchonifin), $C_{19}H_{24}N_2O$, Prismen, F. 280°. Rechtsdrehend.

Hydrocinchonidin (Cinchamidin), $C_{19}H_{24}N_2O$, Blättchen, F. 230. Linksdrehend. Das isomere

Cinchonamin ist gegen Permanganat beständig und gehört offenbar einer anderen Reihe an. Zur Isolierung dient das schwer lösliche Nitrat, das von Howard und Chick (1909) zur Bestimmung von Salpetersäure vorgeschlagen wurde. Sehr toxisch; starkes Fiebermittel.

Auch dem Cuprein entsprechen zwei natürlich vorkommende isomere Dihydrobasen der Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O_2$:

Chinamin, Prismen, Schmelzpunkt 172°. Rechtsdrehend, wenig beständig.

Conchinamin, begleitet das vorige. Schmelzpunkt 123°. Rechtsdrehend.

In der Rinde von *Remijia purdieana* Wedd, welche reich an Cinchonamin ist, wurden ferner die vier isomeren Basen der Zusammensetzung $C_{22}H_{26}N_2O_4$ gefunden:

Chairamin, Schmelzpunkt 233°. Rechtsdrehend.

Chairamidin, amorph, Schmelzpunkt 127°. Rechtsdrehend.

Conchairamin, Schmelzpunkt 120°. Rechtsdrehend.

Conchairamidin, Schmelzpunkt 115°. Linksdrehend.

Ferner das Concusconin, $C_{22}H_{26}N_2O_4$, Schmelzpunkt 207°. Rechtsdrehend.

Zwei dieser letzteren isomere Basen aus der sogenannten Cuscorinde, die keiner echten Cinchonaart entstammt, sind näher beschrieben worden. Es sind dies das seit langem bekannte Aricin (nach der peruanischen Hafenstadt Arica benannt) und das Cusconin.

Über den Nachweis des Chinins, die quantitative Bestimmung, die Analyse der Chinarinden, Bestimmung der Nebenalkaloide besteht

1) Über den Nachweis von Cuprein s. G. Denigès, Compt. rend. de l'Acad. 151. 1354 (1910).

eine sehr reiche Literatur. Im wesentlichen muß auf die Spezialwerke¹, die Pharmakopoen und deren Kommentare² verwiesen werden.

Zum Nachweis des Chinins dient besonders der ungemein bittere Geschmack, die Fluoreszenz des Sulfats und die Thalleiochinreaktion (s. S. 396). Letztere wird am besten so ausgeführt, daß man 5 ccm der kaltgesättigten Lösung des Sulfats nach Zusatz von 1 ccm verdünntem Bromwasser (1:4) mit Ammoniaklösung im Überschuß versetzt. Die schöne grüne Farbe geht beim Schütteln mit Chloroform in dieses über, durch Neutralisation mit Säuren wird die grüne Lösung blau, bei Überschuß von Säure violett bis rot. Die Empfindlichkeitsgrenze ist 1:40 000; bei Anwendung von Chlorwasser nur 1:10 000. Die Fluoreszenzprobe ist 10 mal empfindlicher (1:100 000).³

Zur quantitativen Bestimmung des Chinins und dessen Trennung von den Nebenalkaloiden⁴ dienen verschiedene Methoden. Die sogenannte Ätherprobe wird als vorbereitende Manipulation ausgeführt bei hohem Gehalt des Gemisches an Cinchonidin, das in Äther schwer löslich ist. Die Gesamtalkaloide können nach Hager (1869) als Pikrate gravimetrisch bestimmt werden. In Abwesenheit anderer Chinaalkaloide, dagegen neben Eisencitrat oder Caffein⁵, wird Chinin als saures Chinincitrat bestimmt.⁶

Eine verbesserte Methode zur Bestimmung der wichtigsten Chinabasen hat Eaton⁷ beschrieben. Ältere Methoden: Methode von Carles (1872) beruhend auf der verschiedenen Löslichkeit der Sulfate, modifiziert von Hille (1903), Hesse (1880). Herapathitmethode (s. S. 406) nach De Vrij (1881), in Kombination mit dem Ätherverfahren (Hille). Oxalatmethode nach Shimoyama (1885), modifiziert von Schäfer (1887). Bisulfatmethode nach De Vrij (1887), modifiziert von Schäfer (1886), Hesse (1887). Tetrasulfatmethode nach Lenz und Schäfer, geeignet zur quantitativen Abscheidung von Cinchonidin aus dem Gemisch mit Chinin, beruhend auf der leichten Löslichkeit des Tetrasulfats des Chinins, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2H_2SO_4 + 7H_2O$ in verdünntem Alkohol. (Das Bisulfat $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 + 7H_2O$ verhält sich umgekehrt.) Eine weitere

1) A. v. Korczyński, Die Methoden der exakten, quantitativen Bestimmung der Alkaloide. Berlin 1913. — H. Bauer, Analytische Chemie der Alkaloide. Berlin 1921. — R. Eder, Über die Mikrosublimation von Alkaloiden im luftverdünnten Raum. Dissert. Zürich 1912.

2) Kommentar zum Deutschen Arzneibuch. 6. Ausgabe. Berlin 1928.

3) H. Salomon, Ber. d. pharm. Ges. **28**, 273 (1918). — Léger, Schweiz. Wochenschrift f. Chem. u. Pharm. **1904**, S. 401.

4) Zur Kritik s. W. Lenz, Zeitschr. f. anal. Chem. **27**, 549 (1888). — Hille, Arch. d. Pharm. **241**, 54 (1903).

5) Im Chininum ferro-citricum und in Caffein enthaltenden Spezialpräparaten.

6) M. Nishi, Arch. exp. Path. u. Pharm. **60**, 312 (1909). — T. Cockburn und J. W. Black, The Analyst **36**, 396 (1911).

7) E. O. Eaton, Journ. Assoc. Offic. Agric. Chem. **8**, 44 (1924).

Methode (De Vrij 1887) soll bei nicht zu hohem Cinchonidingehalt anwendbar sein, doch ist die bisherige Ausführungsform offenbar unzureichend, da auch andere Chinabasen als Chromate mitgefällt werden. Eine weitere Methode (Moeus 1875, Hielbig 1881) bedient sich der schwereren Löslichkeit der Tartrate von Chinin und Cinchonidin. In Kombination mit der Herapathitmethode kam Hielbig zu Verfahren zur Bestimmung der einzelnen Nebenalkaloide.

Titrimetrische Methoden sind verschiedentlich sowohl zur Bestimmung der einzelnen Basen, wie auch des Alkaloidgehalts der Rinden angegeben worden. Nach der Vorschrift des deutschen Arzneibuches, 6. Ausgabe, werden 2 g fein gepulverte Chinarinde in einem Arzneiglas von etwa 100 ccm Inhalt mit 1 g Salzsäure und 5 ccm Wasser übergossen und das Gemisch 10 Minuten lang im siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten fügt man 15 g Chloroform und nach kräftigem Umschütteln 5 g Natronlauge hinzu und schüttelt das Gemisch 10 Minuten lang kräftig durch. Dann setzt man 25 g Äther und nach erneutem Umschütteln 1 g Traganthpulver hinzu. Nachdem man wieder einige Minuten lang durchgeschüttelt hat, gießt man 30 g der klaren Äther-Chloroformlösung (= 1,5 g Chinarinde) durch ein Wattebäuschchen in ein Kölbchen, fügt 10 ccm Weingeist hinzu und destilliert die Mischung bis zum Verschwinden des Äther-Chloroformgeruchs ab. Den Rückstand nimmt man mit 10 ccm Weingeist unter gelindem Erwärmen auf, verdünnt die Lösung mit 10 ccm Wasser und titriert nach Zusatz von 2 Tropfen Methylrotlösung mit $n/10$ Salzsäure bis zum Farbumschlage. Hierzu müssen mindesten 3,15 ccm $n/10$ Salzsäure verbraucht werden, was einem Mindestgehalt von 6,5 % Alkaloiden entspricht (1 ccm $n/10$ Salzsäure = 0,03092 g Alkaloide, berechnet auf Chinin und Cinchonin, Methylrot als Indikator).¹

Mit Mayers Reagens, Kaliumquecksilberjodid, läßt sich Chinin noch in einer Verdünnung 1:200000 nachweisen. Die Methode wurde auch zur quantitativen Bestimmung des Chinins im Blut² und Harn³ benutzt. Die Bestimmung von Chinin im Harn nach Hartmann und Zila⁴ durch Tanninzusatz gibt ungenaue Resultate.⁵

1) Über die titrimetrische Bestimmung der Chinaalkaloide s. Messner, Zeitschr. f. angew. Chem. **16**. 444 (1903). — J. Katz, Biochem. Zeitschr. **36**. 144 (1911). — Anwendung von Neutralrot und Methylrot als Indikatoren s. N. Schoorl, Pharm. Weekbl. **59**. 369 (1922). — Bromphenolblau: N. Evers, Pharm. Journ. **106**. 470 (1921). — Bestimmung mit Bromwasser: S. Weiss und R. A. Hatcher, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **23**. 33 (1925).

2) Svedski, Ber. ges. Physiol. u. Pharm. **40**: 849 (1927).

3) G. Giemsa und J. Halberkann, Münch. med. Wochenschr. **1918**, S. 972. — Das Reagens erlaubt nur eine beiläufige Schätzung des Harnchinins.

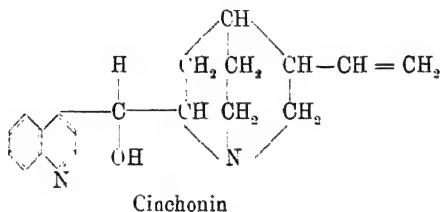
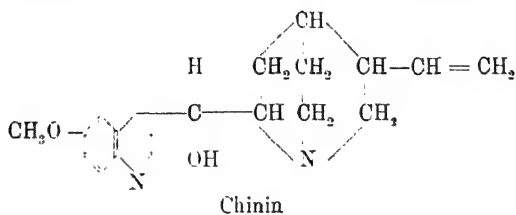
4) H. Hartmann und L. Zila, Münch. med. Wochenschr. **64**, 1597 (1917).

5) J. A. Smorodinzew und A. N. Adowa, Biochem. Zeitschr. **188**. 279 (1927).

Eine biologische Chininbestimmungsmethode beschrieb Hishikawa.¹ Als Indikator dient die Entfärbung von Methylenblau durch Pneumokokken. Es lassen sich Verdünnungen von 1:320 000 nachweisen, nach entsprechender Vorbehandlung der Pneumokokken sogar bis 1:10 000 000.

Über den mikrochemischen Nachweis der Lokalisation der Alkaloide s. die Werke von O. Tunmann (1913) und H. Molisch (1921).

Chemische Konstitution.² Die Erforschung der Konstitution der Chinaalkaloide, eines der wichtigsten Probleme der Alkaloidchemie, hat insbesondere dank den Arbeiten von Königs³, Skraup⁴ und Rabe⁵ zu einer vollkommenen Aufklärung des molekularen Baues geführt. Danach kommt Chinin und Cinchonin die nachfolgende Formulierung zu:



Die Konstitutionsermittlung ist vornehmlich durch Abbauprobversuche am Cinchonin erfolgt. Das Molekül des Cinchonins besteht aus zwei Hälften, einem Chinolinrest und einem von Königs als Chinuclidin (s. auch S. 357, Spartein) bezeichneten Anteil, welcher in β -Stellung zum Stickstoff die Vinylgruppe, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, trägt. Verbunden sind die beiden Teile durch eine Carbinolgruppe, die zum Stickstoff des Chinolinrestes in γ -Stellung, zu jenem des Chinuclidins in benachbarter Stellung steht und die dem ganzen Molekül den Charakter eines sekundären Alkohols erteilt.

1) T. Hishikawa, Biochem. Zeitschr. **135**. 576 (1923).

2) E. Comanducci, Die Konstitution der Chinaalkaloide. 1911.

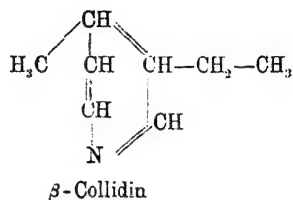
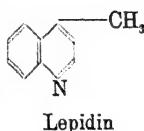
3) W. Königs, 1851—1906. Arbeiten über Chinabasen seit 1879.

4) Zd. H. Skraup, 1850—1910. — Chinolinsynthese 1880.

5) P. Rabe und Mitarbeiter, Ber. d. d. chem. Ges. **37**. 1674 (1904). — **38**. 2770 (1905). — **40**. 2013, 2016, 3280, 3655 (1907). — **41**. 62 (1908). — **43**. 3308 (1910). — **44**. 2089 (1911). — **45**. 2163 (1912). — **46**. 1024, 1026, 1032 (1913). — **49**. 2753 (1916). — **50**. 127, 144 (1917). — **51**. 466, 1360 (1918). — **52**. 1842 (1919). — **54**. 925 (1921). — **55**. 522, 532 (1922). — Annal. d. Chem. **350**. 180 (1906). — **364**. 330 (1909). — **365**. 353, 366 (1909). — **373**. 85 (1910). — **382**. 360, 365 (1911).

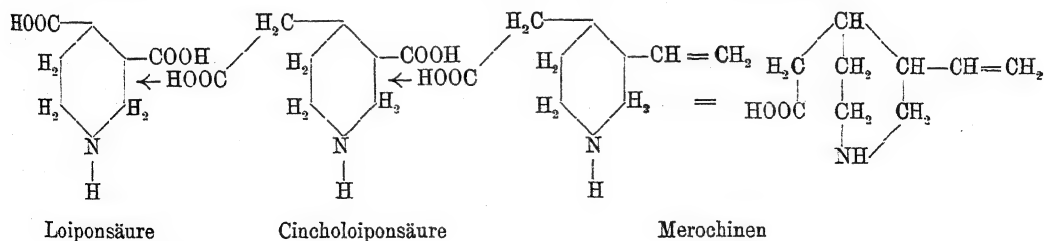
Das Vorhandensein dieser beiden Teile macht sich bereits geltend beim Erhitzen von Cinchonin mit schmelzendem Kali, eine Reaktion, die schon 1842 von Gerhardt ausgeführt und später genauer erforscht wurde. Man erhält dabei Chinolin, γ -Methylchinolin (Lepidin) und eine Reihe höherer Chinolinbasen; die „zweite Hälfte“ des Moleküls liefert β -Äthylpyridin (β -Lutidin) und β -Äthyl- γ -Methylpyridin (β -Collidin)¹, daneben noch andere Pyridinbasen.

Einen besseren Einblick in den Bau des Moleküls gewährte noch die Oxydation, besonders jene mit Chromsäure. Man erhält dabei mit etwa 50% Ausbeute Cinchoninsäure (s. S. 398), die als γ -Chinolin-carbonsäure die Stellung der die beiden Hälften verbindenden Kette im Chinolinrest erkennen ließ.



Daß das einzige Sauerstoffatom des Cinchonins einer Hydroxylgruppe angehört, ist schon von Schützenberger (1858) und Hesse (1880) durch Darstellung von Acylderivaten festgestellt worden. Diese veresterbare Hydroxylgruppe gehört einem sekundären Alkohol an, da sie sich durch Oxydation in eine Ketongruppe verwandelt. Die Bildung der Cinchoninsäure zeigt auch, daß die Alkoholgruppe nicht dem Chinolinrest angehören kann.

Durch die Entstehung von Chinolinderivaten ist die Bindungsweise des einen tertiären Stickstoffatoms gegeben. Da das Cinchonin überhaupt keine N-Alkylgruppe nachzuweisen gestattet (M. Freund und Rosenstein 1891) muß auch das zweite tertiäre N-Atom mit allen Valenzen an Ringbildungen teilnehmen. Die Natur dieses Ringsystems der sogenannten „zweiten Hälfte“ war schwieriger aufzuklären. Auch hier brachte die Isolierung und Charakterisierung von Oxydationsprodukten wesentliche Aufklärung. Skraup und Königs gelang es schließlich, drei Verbindungen zu fassen, die zueinander in sehr einfacher Beziehung stehen: das Merochinen, die Cincholoipon- und die Loiponsäure.



1) Über die Synthese des β -Collidins s. L. Ruzicka und V. Fornasir, *Helv. Chim. Acta* 2. 338 (1919). — P. Rabe und E. Jantzen, *Ber. d. d. chem. Ges.* 54. 925 (1925).

Der Beweis der Konstitution dieser drei Säuren ist auf verschiedenen Wegen erbracht worden. Die Loiponsäure ist nach unserer Formulierung als Hexahydrocinchomeronsäure aufzufassen und erwies sich tatsächlich mit dieser, durch Reduktion der Cinchomeronsäure erhaltenen Verbindung, als identisch.

Dadurch werden auch schon die Konstitutionsformeln der beiden andern Säuren sehr wahrscheinlich. Die racemische Cincholoiponsäure ist überdies von Wohl und Losanitsch¹ synthetisch dargestellt worden und von Wohl und Maag² mittels der Brucinsalze in die aktiven Komponenten gespalten worden.

Die Cincholoiponsäure kann durch Oxydation mit Permanganat in Loiponsäure übergeführt werden. Sie ist selbst das durch Permanganateinwirkung entstehende Oxydationsprodukt des Merochinens; daneben entsteht Ameisensäure, indem die $R-CH=CH_2$ -Gruppe zu $R-COOH$ und $HCOOH$ oxydiert wird.

Das Vorhandensein einer Vinylgruppe im Cinchoninmolekül ergab sich einmal aus dem ungesättigten Charakter des Alkaloids, dann durch die Oxydation desselben. Cinchonin addiert Halogenatome, Halogenwasserstoffsäuren, läßt sich katalytisch zu einem Dihydroderivat reduzieren, das dem natürlichen Alkaloid Cinchotin (Hydrocinchonin) entspricht. Bei der Anlagerung von Wasser an das Cinchonin entsteht das α - und β -Oxycinchonin³, offenbar cis-trans-isomere Verbindungen, die an Stelle der Vinylgruppe die Seitenkette $-CH(OH)-CH_3$ enthalten. Mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung in der Kälte behandelt, wird unter Abspaltung von Ameisensäure (wie bei der oben erwähnten Oxydation des Merochinens) die Vinylgruppe zerstört und es bleibt das Cinchotenin zurück, eine gesättigte Alkoholcarbonsäure.

Durch die Aufklärung dieses Oxydationsmechanismus, sowie den Beziehungen zur Cincholoiponsäure war demnach auch die Konstitution des Merochinens nicht fraglich. Zur vollen Erkenntnis des Cinchoninmoleküls mußte noch die Konstitution des ursprünglichen Ringsystems, aus welchem das Merochinen und seine weiteren Abbauprodukte entstanden, sowie die Stellung der Alkoholgruppe klargestellt werden.

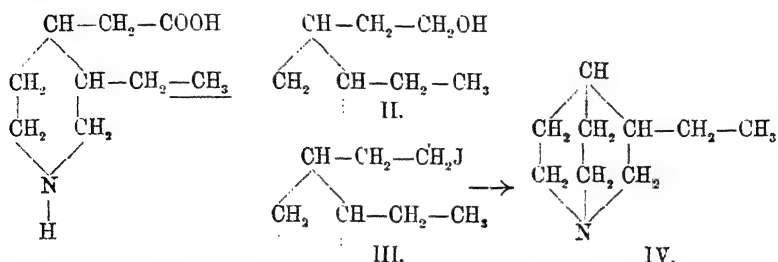
Vom Merochinen gelang es zu einer der „zweiten Hälfte“ des Cinchoninmoleküls nahe verwandten Verbindung zu gelangen, indem der Vinylrest durch Reduktion zur Äthylgruppe abgesättigt und das so erhaltene Cincholoipon (I.) durch Reduktion zum Alkohol (II.), Darstellung des Jodid (III.) und innerer Ringbildung in das auch auf anderem Wege

1) A. Wohl und M. S. Losanitsch, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 4698 (1907).

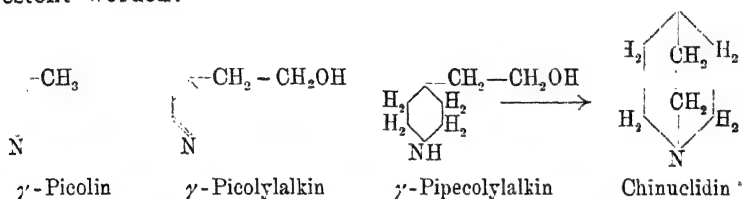
2) A. Wohl und R. Maag, ebd. **42**. 627 (1909). — **43**. 3280 (1910).

3) Siehe auch E. Léger, Bull. Soc. Chim. (4) **23**. 328 (1918). — **25**. 260 (1919). — E. Jungfleisch und E. Léger, Ann. de Chim. **14**. 59 (1920).

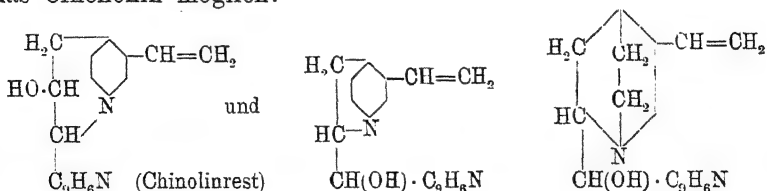
(aus β -Äthyl- γ -Methylpyridin = β -Collidin) erhaltene β -Äthylchinuclidin (IV.) übergeführt wurde.¹



Das Chinuclidin selbst ist in ähnlicher Weise aus dem γ -Picolyalkin dargestellt worden:²

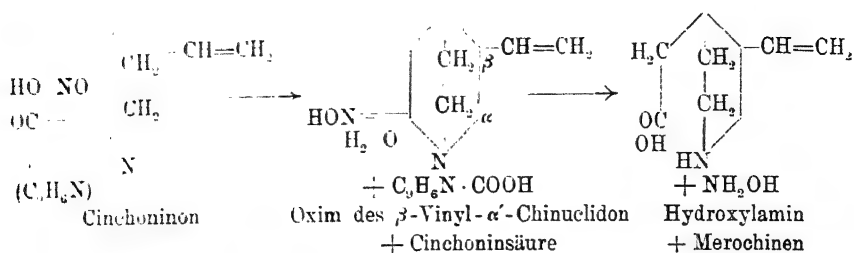


Rabe gelang es, im Cinchoninon ein Zwischenprodukt der Oxydation zu fassen, in welchem die beiden Teile des Moleküls noch nicht voneinander losgelöst erscheinen. Da das Cinchoninon als Keton erkannt worden war, mußte die Hydroxylgruppe einem sekundären Alkohol angehören und nicht einem tertiären, wie Rabe selbst einige Zeit angenommen hatte. Die von Königs (1904) vorgeschlagene Formulierung des Ringsystems der „zweiten Hälfte“, als einer Kondensation zweier Piperidinringe mit gemeinsamem Stickstoff und 3 Kohlenstoffatomen (s. Chinuclidin) wurde durch die Spaltung des Cinchoninons mit salpetriger Säure sichergestellt. Mit Rücksicht auf die Entstehung von Merochinen bei der Oxydation waren nur noch die beiden folgenden Formelbilder für das Cinchonin möglich:

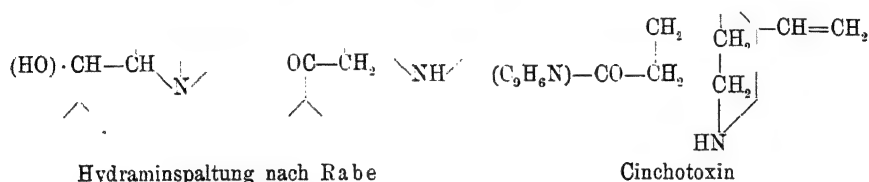


Mit salpetriger Säure wurde das Cinchoninon nun in Cinchoninsäure und ein Oxim gespalten, das bei der Hydrolyse neben Hydroxylamin Merochinen lieferte. Diese Reaktionen lassen sich aber nur im Sinne der zweiten Formel interpretieren, und zwar in nachstehender Weise:³

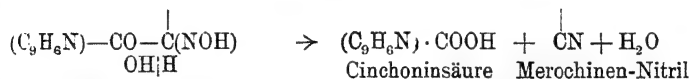
- 1) W. Königs und K. Bernhart, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 3049 (1905).
- 2) K. Löffler und Fr. Stietzel, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 124 (1909).
- 3) P. Rabe und Mitarbeiter, Annal. d. Chem. **364**. 330 (1909). — **365**. 353 (1909).



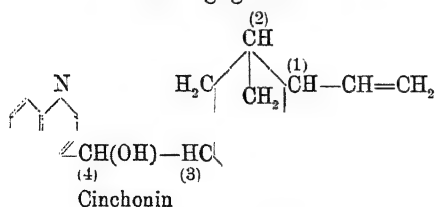
Die Spaltung des Cinchonins in Cinchoninsäure und Merochinin bei der Oxydation wird auch verständlich, wenn man zunächst eine Umwandlung des nativen Alkaloids in das isomere Keton Cinchotoxin, eine Verbindung, die schon 1853 von Pasteur unter dem Namen Cinchonicin beschrieben wurde, annimmt. Beim Kochen von Cinchonin mit verdünnter Essigsäure findet die folgende Umlagerung statt:¹



Das Cinchotoxin kann über die Isonitrosoverbindung ebenfalls in Cinchoninsäure und Merochinen übergeführt werden, nämlich über das Nitril des Merochinens, das nach der Spaltung des Isonitrosocinchotoxins mit Phosphorpentachlorid und Hydrolyse entsteht:



Diese Reaktionen, insbesondere die Losschälung des sauerstofffreien Chinuclidinringsystems bei der Cinchoninonspaltung, zeigen deutlich die Lage der sekundären Alkoholgruppe an dem die beiden stickstoffhaltigen Systeme verbindenden Kohlenstoffatom. Damit ist das Konstitutionsbild des Cinchonins gegeben.



Das Cinchonidin ist nach Rabe² jenes Stereoisomere des Cinchonins, das in bezug auf das asymmetrische Kohlenstoffatom (3) ihm spiegelbildlich entspricht. Das Cinchonin-, wie auch das Chininmolekül, enthält

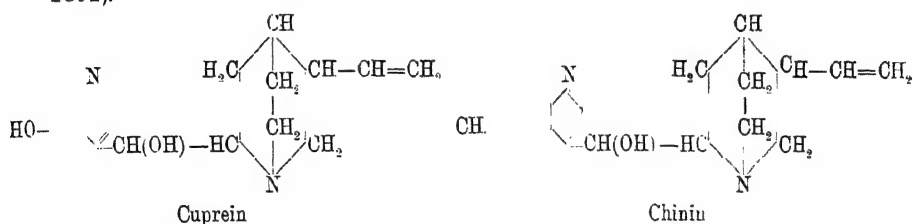
1) W. v. Miller und G. Rhode, Ber. d. d. chem. Ges. **27**. 1187, 1279 (1894). — **28**. 1056 (1895). — **33**. 3214 (1900). — Über die Umwandlung der Chinaalkaloide in die isomeren Toxine s. auch die Arbeiten von H. C. Biddle und Mitarbeiter, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 526, 2832 (1912). — Journ. Amer. Chem. Soc. **34**. 500 (1912). — **35**. 418 (1913). — **37**. 2065, 2082, 2088 (1915). — **38**. 901 (1916).

2) P. Rabe, Annal. d. Chem. **373**. 85. (1910). — Ber. d. d. chem. Ges. **55**. 523 (1922) s. a. H. King und A. D. Palmer, Journ. Chem. Soc. **121**. 2577 (1922).

nicht weniger als 4 asymmetrische Kohlenstoffatome; die Zahl der möglichen räumlichen Isomeren ist also bei den Chinaalkaloiden ganz beträchtlich.

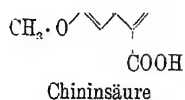
Das Chinidin entspricht nach der stereochemischen Anordnung der Atome dem Cinchonin, dessen 6-Methoxylverbindung es darstellt, während Chinin der Cinchonidinreihe angehört, also spiegelbildlich isomer dem Chinidin ist.

Als 6-Methoxy-Cinchonin zeigt das Hauptalkaloid ganz analoge Abbaureaktionen, wie das Cinchonin, die sich in der „zweiten Hälfte“ überhaupt nicht, im Chinolinanteil nur durch das Auftreten der zum Stickstoff paraständigen OCH_3 -Gruppe unterscheiden. Chinin entwickelt daher im Gegensatz zu Cinchonin beim Kochen mit konzentrierter Salzsäure Chlormethyl, unter Bildung von Apochinin, einer dem Cuprein stereoisomeren Base, die auch beim Erhitzen dieses Alkaloids mit Salzsäure unter den gleichen Umständen (140°) entsteht. Cuprein ist also p-Hydroxycinchonin, eine in Alkalien lösliche Phenolbase, die eine Diacetylverbindung bildet und durch Methylierung sich in Chinin überführen läßt (Erste Partialsynthese des Chinins, Grimaux und Arnaud 1891).



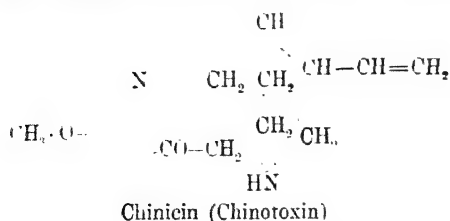
Mit Permanganat in der Kälte wird Chinin zu dem dem Cinchotenin analogen Chitenin oxydiert, das bei der Entmethylierung in Chitenol übergeht. Soweit bei der Oxydation der Benzolring des Chinolinanteils zerstört wird, sind die Oxydationsprodukte identisch mit jenen des Cinchonin (Cinchomeronsäure, α -Carbocinchomeronsäure). Mit Chromsäure oxydiert entsteht einerseits Cincholoiponsäure, andererseits an Stelle der Cinchoninsäure, deren p-Methoxylderivat, die Chininsäure.¹ Das dem

Cinchoninon analoge Chinonin, sowie das Chinotoxin werden zu Chininsäure und dem gleichen Oxim (des β -Vinyl- α' -Chinuclidon), bzw. Merochinen-Nitril aufgespalten. Chinotoxin ist wie Cinchotoxin schon von Pasteur 1853 aus Chinin erhalten worden. Es kommt



1) Synthese der Chininsäure von A. Pictet und R. R. Misner, Ber. d. d. chem. Ges. 45. 1800 (1912), in Analogie zur Lepidinsynthese von C. Beyer (1886) aus p-Anisidin, Brenztraubensäureester und Methylal. Mittels Aceton und Methylal wird das p-Methoxylepidin gewonnen.

nach Howard¹ in manchen Chinarinden vor (Chinicin). Es kann auch aus Chinidin gewonnen werden, da ja bei der Isomerisierung das charakteristische Kohlenstoffatom (*) seine Asymmetrie verliert.



Die Chinaalkaloide können leicht in Isomere übergeführt werden; so sind dem Chinin außer den natürlichen Alkaloiden Chinidin und Chinicin isomer

das Isochinin und Pseudochinin. Dem Cinchonin außer dem natürlichen Cinchonidin und dem schon genannten Cinchotoxin, das Apocinchonin, Cinchonibin, Cinchonigin, Cinchonilin, Isocinchonin, Tautocinchonin usw. Die Zahl der Isomeren wird noch dadurch sehr vermehrt, daß auch das Cinchonidin sich in eine Reihe isomerer Verbindungen umwandeln läßt.²

Zu den nach obigem in ihrer Konstitution aufgeklärten Chinabasen gehören also: Chinin, Chinidin, Chinicin; Cuprein; Cinchonin, Cinchonidin, ferner Homochinin. Dazu kommen die 4 Dihydroderivate der Hauptbasen, nämlich Hydrochinin, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, und das isomere Hydrochinidin, ferner Hydrocinchonin (Cinchotin), $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$, und das isomere Hydrocinchonidin (Cinchamidin), die durch katalytische Reduktion gewonnen werden können³, indem die Vinylgruppe zur gesättigten Äthylgruppe wird. Sie sind in schwefelsaurer Lösung gegen Permanganat beständig, geben im übrigen ganz analoge Abbauprodukte, so auch durch Isomerisation entsprechende Chinatoxine.

Die übrigen Chinaalkaloide dürften ebenfalls dem Chinin konstitutiv nahe stehen, worauf schon die Bruttoformeln hindeuten, doch ist über die Verwandtschaft nichts Näheres bekannt.

Aus der sehr reichen Literatur über weitere chemische Umwandlungsprozesse der Chinaalkaloide seien nur einige hier noch kurz erwähnt.

Chemische Umwandlungen der Chinaalkaloide. Die elektrolitische Hydrierung greift nicht an der Vinylgruppe an, sondern an der Alkoholgruppe und am Pyridinring des Chinolinrests. So erhielten

1) Howard, Journ. Chem. Soc. **24**. 61 (1871). — **25**. 101 (1872).

2) Über Umlagerungen der Chinaalkaloide siehe besonders die Arbeiten von E. Léger, Compt. rend. de l'Acad. **166**. 76, 255 (1918). — **169**. 797 (1919). — Bull. Soc. Chim. (4). **23**. 240, 328 (1918). — (4). **25**. 260, 571 (1919). — (4). **27**. 58 (1920). — E. Jungfleisch und E. Léger, Annal. de Chim. (9). **14**. 59, 129 (1920). — M. Pfannl. Monatsh. f. Chem. **32**. 241 (1911). — M. Pfannl und E. Wölfel, ebd. **34**, 963 (1913). — Fr. Paneth, ebd. **32**. 257 (1911). — B. Böttcher und St. Horowitz, ebd. **32**. 793 (1911). — **33**, 567 (1912).

3) A. Skita und Franck, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 2262 (1911). — A. Skita, D. R. P. 407118, Zimmer u. Co., D. R. P. 234137 (1910). — Über katalyt. Hydrierung der Gesamtalkaloide s. Chem. Werke Grenzach, D. R. P. 304910 (1913).

Freund und Bredenberg¹ aus Cinchonin Dihydrodesoxycinchonin nach der Gleichung: $C_{19}H_{22}N_2O + 4H = C_{19}H_{24}N_2 + H_2O$. Durch Reduktion von Cinchonin mit Natrium und Amylalkohol entsteht unter Entfernung der Äthylgruppe Tetrahydrocinchonan; Dihydrocinchonin kann unter diesen Bedingungen in Hexahydrocinchonin und zwei stereoisomere Hexahydrocinchonane übergeführt werden. Dihydrochinin geht dabei in Hexahydrochinin über.² Im Hexahydrocinchonin und Hexahydrochinin ist die Hydroxylgruppe des Verbindungsglieds der beiden Hälften noch erhalten. Diese Verbindungen sind auch durch katalytische Hydrierung zugänglich. Das als Zwischenprodukt auftretende Dihydrochinin kann in essigsaurer Lösung mit Platin und Wasserstoff zu Hexahydrocinchonidin und schließlich bis zu Dodekahydrocinchonidin reduziert werden. Es werden also in diesem Falle die Methoxylgruppe entfernt, die Vinylgruppe und sowohl der Pyridin- als der Benzolring des Chinolinrests nacheinander hydriert.³

Von besonderem Interesse ist das Dihydrocuprein geworden, weil dessen Äther als chemotherapeutische Präparate benutzt werden; das Äthylhydrocuprein ist unter dem Namen Optochin, das Isoamylhydrocuprein als Eucupin, das Isooctylhydrocuprein als Vuzin bekannt.

Zum Optochin kann man vom Chinin über Hydrochinin und Entmethylierung desselben über das Hydrocuprein gelangen, das dann noch äthyliert wird. Das Optochin ist das salzsaure Salz der Base (Zimmer u. Co.). Die Entmethylierung des Chinins zum Cuprein gelingt nicht, weil beim Erhitzen des Chinins mit Salzsäure auf 140° das dem Cuprein isomere Apochinin entsteht.⁴ Apochinin entsteht auch beim Erhitzen des Cupreins mit Salzsäure. Nach Giemsa und Halberkann⁵ wird Cuprein entweder erst zu Hydrocuprein reduziert und dann äthyliert oder umgekehrt erst äthyliert und dann hydriert. Zur Ätherifizierung des Cupreins kann man sich entweder der Dialkylsulfate bedienen oder (z. B. zur Überführung in Chinin) auch des Diazomethans in amylalkoholischer Lösung.⁶ Rationeller ist es natürlich, vom Chinin bzw. Hydrochinin auszugehen. Nach Giemsa und Bonath⁷ erhält man durch Behandeln von Dihydrochinin mit konz. Schwefelsäure bei 100° eine Sulfosäure, die nicht erst

1) M. Freund und J. A. W. Bredenberg, *Annal. d. Chem.* **407**, 43 (1914), — s. a. J. Tafel und K. Naumann, *Ber. d. d. chem. Ges.* **34**, 3299 (1921).

2) W. A. Jacobs und M. Heidelberger, *Journ. Amer. Chem. Soc.* **44**, 1079 (1923).

3) A. Skita und W. Brunner, *Ber. d. d. chem. Ges.* **49**, 1597 (1916).

4) Neben Apochinin entstehen nach S. Fränkel und C. Buhlea, *Ber. d. d. chem. Ges.* **58**, 559 (1925) noch zwei andere Verbindungen, eine chlorhaltige und eine chlorfreie. Über Halogenderivate des Chinins s. S. Fränkel, O. Herschmann und Ch. Tritt, *ebd.* **56**, 433 (1923).

5) G. Giemsa und J. Halberkann, *ebd.* **51**, 1325 (1918).

6) R. Pschorr, B. Jaeckel und H. Fecht, *ebd.* **35**, 4387 (1902).

7) G. Giemsa und K. Bonath, *ebd.* **58**, 87 (1925).

isoliert werden muß und die durch Kochen des Sulfurierungsgemisches mit Salzsäure in sehr guter Ausbeute zu Dihydrocuprein verseift werden kann.

Während die Oxydation von Chinin und Cinchonin mit Permanganat in der Kälte unter Ameisensäurebildung zu Chitenin und Cinchotenin führt (s. d.), geben die Chinaalkaloide bei der Behandlung mit Ozon Ozonide, die bei der Zersetzung durch Erhitzen mit Wasser Aldehyde liefern. Die Vinylgruppe wird hier im Sinne der Formeln $R \cdot CH=CH_2 + O_3 \rightarrow R \cdot CH=CH_2 + H_2O \rightarrow R \cdot CHO$ aufgespalten. Der aus dem Chinin so gebildete Aldehyd ist das Chininal, $C_{18}H_{21}N_2O_2 \cdot CHO$, F. 156—160°.¹

Bei der Einwirkung von 30 %-igem Wasserstoffsuperoxyd auf Chinin erhielten E. Speyer und A. G. Becker² eine basische Verbindung der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_3$, die als das Aminoxyd des Chinins erkannt und Chininoxyd genannt wurde. Durch schweflige Säure wird Chininoxyd wieder in Chinin zurückverwandelt, durch katalytische Reduktion mit Palladium und Wasserstoff wird nur der Vinylrest hydriert. Man kann das Aminoxyd des Dihydrochinins aber auch direkt aus Dihydrochinin und Wasserstoffsuperoxyd gewinnen. Ähnliche Aminoxyde geben auch Chinidin, Dihydrocuprein und Optochin; dagegen konnte beim Cinchonin ein solches Oxyd nicht beobachtet werden. Im Rohprodukt des nach Speyer und Becker erhaltenen Chinin-N-Oxyds erhielt Frèrejacque³ auch ein N-Peroxyd des Chinins, das mit 1 Mol. Chloroform kristallisierend der Formel entspricht: $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot O_2 + CHCl_3$.

Über Aminoderivate der Chinaalkaloide, die zur Gewinnung neuer Heilmittel dargestellt wurden, ist in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten gearbeitet worden.⁴

Über die Ringaufspaltung durch Bromcyan bei Chinaalkaloiden s. T. Shimidzu.⁵ Über Einwirkung von Halogenen s. bei Thalleiochinreaktion.

1) L. Seekles, Rec. trav. chim. Pays-Bas 42. 69 (1923).

2) E. Speyer und A. G. Becker, Ber. d. d. chem. Ges. 55. 1321 (1922). — Nach M. Nierenstein, Biochem. Journ. 14. 572 (1920) gibt Chinin mit Wasserstoffsuperoxyd erwärmt nur Chitenin, nicht die von Nierenstein nach Chinineinnahme im Harn gefundene Hämoichinsäure.

3) Frèrejacque, Compt. rend. de l'Acad. 185. 1052 (1927). — Nach M. und M. Polonovski, Bull. Soc. Chim. France (4) 39. 1147 (1926) sollen N-Peroxyde nicht existenzfähig sein.

4) W. A. Jacobs und M. Heidelberger, Lit. s. unten. — G. Giemsa und J. Halberkann, Ber. d. d. chem. Ges. 52. 906 (1919). — 53. 732 (1920). — Howard and Sons Ltd., J. W. Blagden und M. Nierenstein, Engl. Patent 182986 (1922). — S. Fränkel und Mitarb., Ber. d. d. Ges. 55. 3931 (1922). — 56. 433 (1923). — 58. 544. 554 (1925).

5) T. Shimidzu, Journ. pharm. Soc. Japan, 1927, S. 56. — 48. 12. — Chem. Zentralbl. 1927, II. 940. — 1928, I. 1879.

Versuche zur Synthese des Chinins. Bald nachdem von Strecker (1854) die richtige Formel für die Zusammensetzung des Chinins gefunden worden war, versuchte der nachmals so erfolgreiche englische Chemiker William Henry Perkin (1838—1907) als jugendlicher Assistent A. W. Hofmanns am Royal College of Chemistry durch Oxydation von Allyltoluidin, $C_{10}H_{13}N$, zum Chinin zu gelangen. Zu jener Zeit, da eine nähere Einsicht in den molekularen Bau komplizierter organischer Verbindungen noch nicht vermittelt worden war, gründeten sich die Spekulationen nach der Verwandtschaft von solchen Verbindungen vielfach nur auf Analogien in der Bruttozusammensetzung. Den Übergang von Allyltoluidin zum Chinin schien die Gleichung zu gestatten:

$$2 C_{10}H_{13}N + 3 O = C_{20}H_{24}N_2O_2 + H_2O.$$

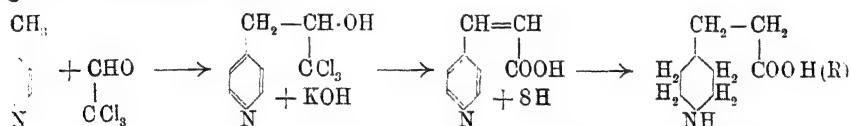
Perkin erhielt aber bei seinen Versuchen in den Osterferien 1856 bei der Oxydation eines Salzes von Allyltoluidin mit Bichromat statt des Chinins einen rötlichbraunen Niederschlag. Dadurch nicht entmutigt, wiederholte er seinen Versuch mit dem einfacheren Anilin und gewann so den später als Mauvein bezeichneten ersten Anilinfarbstoff, den er sogleich mit Hilfe seines Vaters technisch darzustellen begann. So datiert von diesem Versuch zur Chininsynthese die Begründung der Teerfarbstoff-Industrie.

Auch die Geschichte der Arzneimittel-Synthese knüpft mehrfach an Versuche zur Nachahmung und Veredlung des Chinins an. Zu Anfang der 80-er Jahre des vorigen Jahrhunderts konnte ein ungleich bescheideneres Ziel erreicht werden, die Synthese einfacher Chinolinderivate durch Ausnützung der von Skraup gefundenen Reaktion. Diese einfachen Fiebermittel der Chinolinreihe (s. S. 399) waren aber zu toxisch, um sich einführen zu können und die ersten Erfolge der Arzneimittel-synthese knüpfen sich an Fiebermittel und Analgetika, die sich vom Anilin (Antifebrin, Phenacetin) ableiten oder nur fälschlicher Weise mit der Chininchemie (Antipyrin) in Verbindung gebracht wurden.

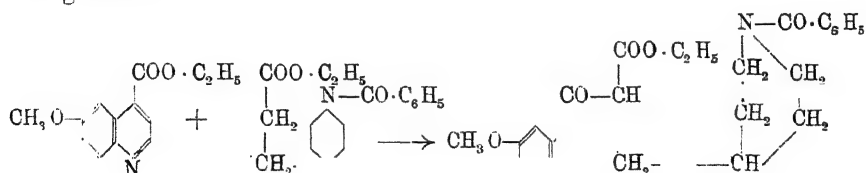
Seit der Aufklärung der Konstitution des Chinins sind wieder und von verschiedenen Seiten Versuche zur Synthese des Alkaloids oder seiner Spaltungsprodukte unternommen worden. Die Synthese des Chinins hat aber an Interesse verloren, seitdem man durch den systematischen Anbau der Chinarinde in Java weit größere Chininmengen gewinnen kann, als verbraucht werden. Die Erfahrung hat zudem gezeigt, daß die natürliche Kultur der Chinarinde auch vorübergehende sehr große Preisstürze überdauern kann. Auch die Synthese von nahe verwandten Derivaten hat gegenwärtig keine guten Aussichten. Zur Gewinnung der chemotherapeutisch im Sinne Morgenroths verwendeten Präparate (s. S. 417) dienen die natürlichen Alkaloide. Wie schon bemerkt, haben diese Präparate im großen Ganzen enttäuscht und in der Bekämpfung von Protozoenkrankheiten sind neuerdings einfachere Chinolinderivate (Plasmochin) und organische Arsenpräparate dem natürlichen Chinin zur Seite gestellt worden.

Mit synthetischen Versuchen in der Chinin- und Cinchoninreihe haben sich neben Rabe und Ruzicka und deren Mitarbeitern vornehmlich noch A. Kaufmann¹, M. Heidelberger und W. A. Jacobs² befaßt. In besserer Ausbeute als Pictet und Misner (l. c.) erhielten Kaufmann und Peyer³ Chininsäure bzw. Cinchoninsäure. Zur Gewinnung der Chininsäure gingen sie von 6-Methoxychinolin aus, welches durch Behandeln mit Dimethylsulfat, dann mit Cyankali über das 6-Methoxychinolinmethylsulfomethylat in 1-Methyl-6-methoxy-4-cyanchinolan übergeführt wird. Das daraus mittels Jodlösung erhaltene 6-Methoxy-4-cyanchinolinjodmethylat verliert in der Vakuumdestillation CH_3J und läßt sich über das Säureamid verseifen.

Chinatoxine und Chinaketone einfacherer Konstitution, nämlich ohne Seitenkette in der 2. Hälfte, sind unter Verwendung von β -(Piperidyl-4)-propionsäureester dargestellt worden.⁴ Zu letzterem führt der Weg über folgende Zwischenstufen:



Die Kondensation geschieht, indem man die Benzoylverbindung des Äthylesters der Piperidylpropionsäure in Benzollösung mit Cinchoninsäure- (bzw. Chininsäure-) Äthylester in Gegenwart von Natriumäthylat auf 80—85° mehrere Stunden erhitzt. Der Benzoylrest wird durch Kochen mit Salzsäure verseift und das Pyridin-Chinolin-Keton über die Bromverbindung, wie oben angegeben, in das Chinuclidin-Chinolin-Keton übergeführt.



1) A. Kaufmann, H. Peyer und M. Kunkler, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 3090 (1912). — **46**. 57, 1823 (1913). — A. Kaufmann, P. Dändliker u. H. Burkhardt, ebd. **46**. 2929 (1913). — A. Kaufmann, D. R. P. 283512. — S. a. Kaufmann und E. Rothlin, P. Brunnschweiler, P. Haensler, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 2299 (1916). — **50**. 701, 702 (1917).

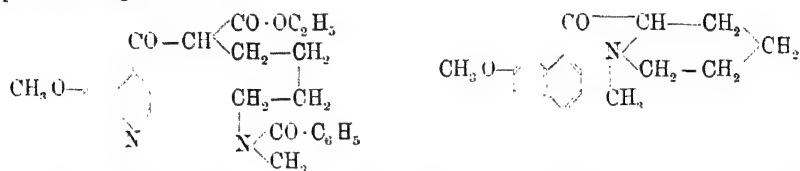
2) M. Heidelberger und W. A. Jacobs, Journ. Amer. Chem. Soc. **41**. 817, 2090, 2131 (1919). — **42**. 1481, 1489, 2278 (1920). — **44**. 1073, 1091, 1098 (1922).

3) A. Kaufmann und H. Peyer, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 1805 (1912). — A. Kaufmann, ebd. **51**. 116 (1918). — **55**. 614 (1922).

4) P. Rabe, K. Kindler und O. Wagner, ebd. **55**. 532 (1922).

In ähnlicher Weise ist schon früher¹ das Dihydrochinotoxin gewonnen worden aus Chininsäureester und N-Benzoylhomocincholoiponester.

Ruzicka und Mitarbeiter (l. c.) sind zu aliphatischen Chinatoxinen gelangt durch eine neuartige Reaktion, der Kondensation von Cinchonin- und Chininsäureestern mit Lactamen von δ - und ϵ -Aminosäuren, bzw. deren Benzoylderivaten. Über die Bromderivate können diese Verbindungen in monocyclische Chinaketone und Carbinole umgewandelt werden, die sich also von natürlichen Hauptalkaloiden der Chiningruppe dadurch unterscheiden, daß an Stelle des Vinyl-Chinuclidinringes der einfachere Piperidinring auftritt:²



Zur Nomenklatur der Chinabasen. Entsprechend seiner komplizierten Konstitution ist Chinin nach Rabe chemisch als [γ -p-Methoxychinolyl]-[α , β' -vinylchinuclidyl]-carbinol zu bezeichnen; dabei ist noch nicht der räumlichen Anordnung der Gruppen Rechnung getragen. Rabe³ schlug vor, dem sauerstoff- und vinylfreien Grundkörper des Cinchoninringsystems, also dem Chinolyl-chinuclidyl-methan den Namen „Ruban“ zu erteilen, den isomeren Chinatoxinen den Namen Rubatoxine. Chinin hieße nach dieser Nomenklatur 6'-Methoxy-3-vinyl-rubanol (9), Cinchonin 3-Vinyl-rubanol, die von Rabe synthetisierten einfacheren Chinaketone (s. oben) 6'-Methoxy-rubanon (9), bzw. Rubanon (9).

Pharmakologie. Die außerordentliche Bedeutung des Chinins als spezifisches Vorbeugungs- und Heilmittel der dauernd wohl verbreitetsten aller Infektionskrankheiten, der Malaria, hängt damit zusammen, daß das Chinin im Gegensatz zu anderen Alkaloiden ein allgemeines Protoplasmagift darstellt. Als solches lähmt es intrazellulär verlaufende fermentative Prozesse, damit Oxydationsvorgänge des Stoffwechsels und die Wärmeproduktion (Antipyrese), andererseits aber auch andere Lebensäußerungen, wie Bewegung, Zellteilung, und wird dadurch zu einem in der Art der Antiseptika wirkenden Mittel, das besonders Leukocyten, Amöben, vor allem den Plasmodien der Malaria in verschiedenen Entwicklungsformen gegenüber, sich giftig erweist.

Daß man Fleisch durch Abkochungen von Chinarinde vor Fäulnis bewahren könne, zeigte schon 1765 der Engländer Pringle. Es ging

1) P. Rabe und K. Kindler, Ber. d. d. chem. Ges. 52. 1842 (1919).

2) P. Karrer [ebd. 50. 1499 (1917)] hat Chinolyl-pyrrol-Ketone bzw. -Carbinole dargestellt.

3) P. Rabe, Ber. d. d. chem. Ges. 55. 522 (1921).

aber noch mehr als 100 Jahre, bis durch systematische Versuche mit dem an Stelle der Chinarinde nun schon seit Jahrzehnten immer stärker in Gebrauch genommenen Chinin diese protoplasmalähmenden Eigenschaften bekannt wurden (Binz 1867).¹ Mit 1 %-igen Chininlösungen werden z. B. die Infusorien eines *Heninfuses* sofort gelähmt, ihre Geißelbewegungen hören auf und das Protoplasma zerfällt. Auch 0,005 %-ige Lösungen können noch Infusorien und Malariaerreger nach einiger Zeit zum Absterben bringen. Nach größeren Chinindosen sinkt dementsprechend im menschlichen Blut die Zahl der Leukocyten bis auf $\frac{1}{4}$ der normalen; sie verlieren auch die Fähigkeit aus den Blutgefäßen auszutreten, wodurch die Eiterbildung verringert wird.

Daß eine gewisse Spezifität gegenüber den großen protoplasma-reichen Zellen und den dem Tierkreis näherstehenden einzelligen Organismen besteht, ersieht man daraus, daß sowohl die einzelligen Pilze, Bakterien und Bazillen, wie die Schimmelpilze weit chininresistenter sich erweisen. Die Lösungen des Sulfats verschimmeln leicht; zur Bekämpfung bakterieller Infektionskrankheiten hat man ohne durchgreifenden Erfolg zu stärker wirksamen künstlichen Umwandlungsprodukten der Chinabasen gegriffen; gegenüber Spirillen besteht auch nur beschränkte spezifische Giftigkeit (Mißerfolge bei Syphilis, Rückfallfieber).

Die zelltötende Wirkung fluorescierender Chininsalze wird im Lichte erhöht. Gehemmt wird die alkoholische Vergärung der Zucker durch Hefe, auch andere Gärungen, die Plasmabewegung in Zellen höherer Pflanzen. Taucht man Kartoffelblätter oder auch andere pflanzliche Organe in eine 0,1 %-ige Chininlösung, so wird sie geschwärzt: das Chinin zerstört nämlich die Zellstruktur, wodurch die Tyrosinase aus der Zelle herausgelöst wird. Diese Erscheinung kann auch durch Einwirkung von Caffein, Alkohol, durch Kälte hervorgerufen werden, überhaupt durch Mittel, die den Zelltod ohne Schädigung der Oxydationsfermente herbeiführen.²

Hemmung fermentativer Prozesse ist oft nachgewiesen.³ Mitunter auch eine vorangehende Förderung durch sehr verdünnte Lösungen, die Binz unter diesen Umständen auch bei manchen Mikroorganismen nachwies. Gehemmt wird z. B. die Hippursäurebildung in der Hundeniere,

1) C. Binz, *Virchows Archiv* 46, 68, 160 (1869). — Das Chinin. 1875. (Dort auch die ältere Literatur.)

2) F. Boas und F. Merckenschlager, *Biochem. Zeitschr.* 155, 197 (1925). Die Entstehung der dunklen Harnfarbe beim sogenannten Schwarzwasserfieber wird mit dieser Erscheinung mit in Zusammenhang gebracht

3) Zusammenstellung s. bei E. Rohde in Heffters, *Handb. d. experim. Pharmakologie* II, 1, S. 26 (ergänzt von Ph. Ellinger und R. Gottlieb). Dort näheres über die Pharmakologie des Chinins und seiner Derivate. — Über Fermenthemmung s. u. a. E. Laqueur, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 55, 247 (1906).

die Lichtbildung der Leuchtbakterien. Auf die Caseinverdauung durch Pepsin hat Chinin keinen Einfluß, dagegen hemmt es dessen Abbau durch Trypsin.¹ Sehr häufig untersucht ist die meist hemmende Wirkung auf Lipasen (besonders Serumlipase).

Bei der Wirkung des Chinins auf höhere Tiere und den Menschen ist von besonderer Bedeutung jene auf die Wärmeregulation. Bei fast allen Tieren rufen größere Chiningaben einen Temperaturabfall hervor. Mitunter geht diesem eine Steigerung voraus und es kann die prophylaktische Chinineinnahme bei Gesunden einen Fieberanfall (Malaria) vortäuschen. Diese inverse Wirkung ist auch von anderen antipyretischen Mitteln bekannt; sie ist schon lange beobachtet und bildete einen der Ausgangspunkte der Homöopathie, da hier das Gleiche (Chinin), das die Krankheit (Fieber) bei geringer Dosierung zu erzeugen schien, sie auch zu heilen vermochte.

Die Temperaturherabsetzung ist beim gesunden Menschen übrigens gering. Beim Fiebernden ist sie aus zwei Ursachen schon bei Anwendung mittlerer Dosen bedeutend. Einmal beschränkt Chinin, offenbar infolge der oben genannten Hemmungen des Zellstoffwechsels,² die Wärmeproduktion (Unterschied gegen Antipyrin und ähnliche Mittel, die vorwiegend durch vermehrte Wärmeabgabe wirken). Dann aber wirkt Chinin auch zentral beruhigend auf den im Fieber leicht beeinflufßbar gewordenen Wärmeregulationsapparat. Dadurch kommt es auch zu einer vermehrten Wärmeabgabe, doch ist dieser Faktor schwächer als bei den neueren synthetischen Fiebermitteln. Chinin wirkt im ganzen milder als diese Mittel und behält daher auch als bloßes Antipyretikum seine Bedeutung.³

Auf das Zentralnervensystem wirken kleine Dosen eher erregend, größere aber deutlich lähmend. Man spricht von Chininrausch, da die Symptome mit jenen der Alkoholvergiftung Ähnlichkeit besitzen. Schon bei Einnahme von 1 g können sich Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Erbrechen einstellen. In toxischen Gaben steigern sich diese Nebenwirkungen zu Schlafsucht, Schwerhörigkeit bis anhaltender Taubheit, schweren Sehstörungen, Betäubung, Kollaps. Die letale Dosis liegt

1) J. A. Smorodinzew und Mitarbeiter, *Biochem. Zeitschr.* **135**, 128 (1923). — **140**, 12 (1923). — **161**, 178 (1925). — **162**, 266 (1925). — **164**, 394 (1925). — **181**, 149 (1927). — **183**, 274 (1927).

2) Nach S. W. Hardikar läßt sich aber auch im Fieber keine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäurebildung, ebenso keine Herabsetzung des Stickstoffumsatzes nachweisen. Nur bei Malaria soll der Gewebszerstörung entgegengewirkt werden. — *Brit. Med. Journ.* **1924**, I. S. 1125. — *Journ. Pharm. exp. Therap.* **23**, 395 (1924). — **25**, 175 (1925).

3) Virchow, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **127**, 28 (1927). — Antipyret. Wirkung des Chinins und Gründe der Bevorzugung von Dimethylaminoantipyrin (schnellere, angenehmere und sicherere Entfieberung, besser dosierbar).

indessen recht hoch. Der Tod tritt infolge Herzschwäche ein, doch scheint die Atmung meist noch früher als das Herz stille zu stehen.

Bei der außerordentlichen Verbreitung der Chininmedikation sind tödliche Vergiftungen wiederholt beschrieben worden, wiewohl auch der schnelle Abbau, bzw. die Ausscheidung des Alkaloids vor ungünstigem Ausgang schützt. Man hat noch nach Einnahmen von 20 g Erholung gesehen, andererseits auch Todesfälle schon mit 2 g. Die mittlere letale Dosis dürfte zwischen 8—12 g liegen.¹ Es kommt im Tierversuche sehr auf die Art und Schnelligkeit der Verabreichung an. So fanden Weiss und Hatcher² die tödliche Dosis für die Katze bei intravenöser Injektion von 2 mg per Minute zu 0,14 g pro Körperkilo, bei der Zuführung von 5 mg per Minute schon zu 0,1 g Chininhydrochlorid. Nach der Injektion von 70 % der letalen Dosis erholt sich die Katze innerhalb $\frac{3}{4}$ Stunden und kann dann wieder ebensoviel vertragen wie ein normales Tier. Die Zerstörung des Chinins findet wahrscheinlich in der Leber statt; diese Erholung tritt in gleicher Weise auch bei Unterbindung der Nieren ein.

Bei subcutaner Applikation wurde als letale Dosis gefunden (pro Körperkilo): für den Hund 0,18 g Chinin (Wittmaack 1903), Kaninchen 0,23 g, Meerschweinchen 0,29 g (Bachem 1910), Ratte 0,79 g (K. Schröder 1913).

Als Nebenerscheinungen der chronischen Verabreichung beim Menschen treten nicht gerade selten Hautexantheme auf, ebenso können Magenkatarrhe beobachtet werden, besonders bei höheren Dosen.

Applikation. Chinin wird in der Regel per os gegeben. Es wird meist gut vertragen und beeinflusst die Magenverdauung kaum. Der ungemein bittere Geschmack wird entweder durch Überzuckerung gemildert oder durch Verabreichung von schwer löslichen Derivaten wie Euchinin (Chininkohlensäureäthylester), Aristochin (neutraler Dichininkohlensäureester), gerbsaures Chinin. Nach Hartmann und Zila³ hängt die Resorption der Chininsalze nicht von der Wasserlöslichkeit ab. Die Resorption, insbesondere der ersten Anteile, erfolgt vom Magen—Darm aus schnell und man kann schon nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einnahme Chinin im Harn nachweisen. Innerhalb 6 Stunden ist die Hauptmenge

1) Einige Vergiftungsfälle: H. Pecker, Journ. Pharm. et Chim. (7) 9. 162 (1914). Tödliche Vergiftung eines 7jährigen Knaben, der 45 verzuckerte Chinintabletten zu 0,2 g salzsauren Chinins genommen hatte. — H. Raven, Brit. Med. Journ. 1927, No. 3470, S. 59. Todesfall nach Einnahme von 8,4 g Chinin. — H. Gooch, ebd. 1927, No. 3419, S. 115. Mißglückter Selbstmordversuch mit ca. 4 g Chinin. Rettung durch Brechmittel und subcut. Digitalis-Strychnin-Injektion. — O. Mezger und H. Jesser, Deutsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. 10. 75 (1927). Zwei tödliche Vergiftungen von Kindern von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Jahren; 1,8 g Chininhydrochlorid, bzw. mehrere überzuckerte Tabletten zu 0,3 g.

2) S. Weiss u. R. A. Hatcher, Journ. Pharmac. and exp. Therap. 30. 327 (1927).

3) H. Hartmann und L. Zila, Arch. exp. Path. u. Pharm. 83. 221 (1918).

des unverändert den Organismus passierenden Alkaloids ausgeschieden. Im Durchschnitt verläßt etwa $\frac{1}{3}$ des aufgenommenen Chinins den Körper als solches. $\frac{2}{3}$ werden in nicht näher bekannter Weise zersetzt.¹

Bei peroraler Einnahme findet man das Chinin etwa 24 Stunden lang im Blute, viel länger als nach Injektionen. Das gesamte Blut enthält aber höchstens 3% des eingenommenen Chinins, allerdings lange in gleichbleibender Konzentration, während das intravenös verabfolgte Chinin zunächst hauptsächlich im Blute zirkuliert, sich dann aber rasch aus diesem verliert und nach Eingabe normaler Dosen schon nach etwa 8 Stunden nicht mehr nachweisbar wird.²

Eine Angewöhnung an Chinin im Sinne einer verminderten Ausscheidung im Harn, bzw. einer Erhöhung der Zerstörungsfähigkeit bei andauernder Einnahme, findet entgegen den Beobachtungen von Teichmann³ und von Neuschloß⁴ nicht statt.⁵ Die sogenannte Chinin-gewöhnung ist offenbar auf eine gesteigerte Chininfestigkeit der Plasmodien (Malaria) zurückzuführen.

Der Reizwirkung des Chinins wegen ist das Alkaloid schwer subcutan zu verabreichen; unter der Haut bleibt ein Chinindepot, aus welchem nur allmählich Chinin resorbiert wird. Im Blut bleibt für längere Zeit eine erhöhte Chininkonzentration gegenüber der peroralen Verabreichung.⁶

Zur Verbesserung der Löslichkeit (und Resorption) injiziert man Chinin subcutan oft unter Zusatz von Urethan, Harnstoff, Caffein, Antipyrin. Zur intravenösen Injektion⁷ verwendet man vornehmlich die

1) M. Nishi, ebd. **60**, 312 (1909). — J. Katz, *Biochem. Zeitschr.* **36**, 144 (1911). — Ältere Literatur bei A. Heffter, *Ergebnisse der Physiologie* **1905**. — Nach M. Nierenstein, *Brit. med. Journ.* **1920**, S. 120, soll die Chinolin-Hälfte des Chininmoleküls im Harn zum Teil als Hämochininsäure, einer Chinolincarbonsäure, erscheinen, die besonders im Harn von Schwarzwasserfieber-Patienten auftritt und hämolytisch wirkt.

2) H. Hartmann und L. Zila, l. c. — G. Giemsa und H. Schaumann hatten (1937) in Versuchen an Hunden nur Spuren von Chinin im Blute gefunden und nahmen daher an, daß die Erreger der Malaria außerhalb des Blutes abgetötet würden. Beim Hunde wird das Blut schon nach 1 Stunde chininfrei; nur 7—11% werden im Harn ausgeschieden.

3) Fr. Teichmann, *Deutsche mediz. Wochenschr.* **1917**, S. 1092.

4) S. Neuschloß, *Münch. mediz. Wochenschr.* **1917**, S. 1217.

5) H. Hartmann und L. Zila, ebd. 1917, S. 1597. — G. Giemsa und J. Halberkann, *Deutsche mediz. Wochenschr.* **1917**, S. 1501. — E. Küster und H. Wolff, *Berl. klin. Wochenschr.* **56**, 123 (1919).

6) C. E. Cahn-Bronner, *Ztschr. exp. Path. u. Therap.* **20**, 307 (1919).

7) Über die Verwendung Glukose-haltiger Lösungen s. G. Rosenthal, *Presse médicale*. **1927**, S. 792, 988. — Über endolumbale Injektion bei Grippe, Meningitis, Encephalitis s. E. Kaufmann, *Deutsche mediz. Wochenschr.* **1928**, S. 136. — Über die Verteilung im Blut nach intravenöser Injektion s. a. R. Hatcher, S. Weiß und H. Gold, *Journ. Pharmac. exp. Therap.* **29**, 279 (1926). — **30**, 347 (1927).

salzsauren Salze¹ Die von Martindale² angegebene praktisch neutrale Lösung (12 g Chininbase, 9,4 g Borsäure, 7,4 g Mannit in 100 g Wasser) eignet sich für subcutane, in Verdünnung 1:10 oder 1:20 auch für die intravenöse Injektion.

Im Gegensatz zu den Leukocyten sind die roten Blutkörperchen gegenüber Chinin viel weniger empfindlich. Ob das „Schwarzwasserfieber“ mit der Ausscheidung des Blutfarbstoffs nach Hämolyse zusammenhängt, ist fraglich. Eine wesentliche Änderung in den Ausscheidungsverhältnissen des Chinins ist auch beim Schwarzwasserfieber nicht zu konstatieren. Die Ausscheidung unterliegt auch bei Gesunden individuell starken Schwankungen.

Die Wirkungen des Chinins auf den Blutkreislauf und das Herz sind nicht eindeutig. Kleine Mengen erhöhen den Blutdruck und die Pulsfrequenz, größere wirken entgegengesetzt. Große Gaben sollen stets schädigend auf das Herz wirken, was indessen von Meldolesi bestritten wird; Meldolesi³ fand auch in 4 Fällen von Chininvergiftungen, bei denen 5 g genommen wurden, keine Herzschädigung, während Sehstörungen, Kopfschmerzen und Diarrhöen auftraten. Im allgemeinen kann man einen sedativen Einfluß von Chiningaben auf die Herztätigkeit feststellen. Damit hängt offenbar auch die bei Fieberkranken mitunter sehr stark herabfallende Temperatur (Kollaps) zusammen. Andererseits erwiesen sich Chinin⁴ und mehr noch Chinidin⁵ als gute Mittel zur Behandlung von Arrhythmien (Arrhythmia perpetua, Vorhofflimmern). Dies beruht wahrscheinlich ebenfalls auf einem sedativen Effekt, der in kleinen Gaben zunächst die chininempfindlicheren sekundären Orte der Reizbildung trifft.

Chinin erweist sich dem Adrenalin gegenüber als Antagonist, indem es dessen vasokonstriktorische Wirkung aufhebt.⁶ Ein ähnliches Verhalten zeigen auch andere Chinaalkaloide (Chinidin, Cinchonin).

1) Über die Wirkung von Chinin-Urethan auf das Blut s. R. Petit, *Compt. rend. de l'Acad.* **182**. 1413 (1926).

2) Zitiert von Th. Stephenson, *Pharmac. Journ.* **1927**, S. 163.

3) G. Meldolesi, *Ref. in Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm.* **40**. 159 (1927).

4) K. F. Wenkebach, *Berl. klin. Wochenschr.* **1918**, S. 521.

5) W. Frey, *ebd.* **1918**, S. 417, 849. — Bei insuffizientem Herzen soll der Chinidintherapie stets eine Digitaliskur vorausgehen. In einigen Fällen wurde eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen Chinidin beobachtet mit schweren cerebralen Lähmungserscheinungen, namentlich am Atemzentrum. Man soll stets mit kleinsten Dosen beginnen. S. a. Ch. Barrier, *Journ. Amer. Med. Assoc.* **89**. 742 (1927). — F. Klewitz, *Deutsche med. Wochenschr.* **1920**, S. 8, sah bei 15 Fällen nur einmal einen nachhaltigen Erfolg.

6) T. Stake und E. L. Backman, *Compt. rend. Soc. de Biol.* **95**. 1078 (1926). — N. Nakano, *Folia japon. pharmac.* **3**. 1 (1926). — Raymond-Hamet, *Rev. de pharm. et de therap. exp.* **1**. 74 (1927). — E. Nelson, *Journ. Pharm. exp. Therap.* **31**. 209 (1927). — A. Clerc und C. Pezzi, *Compt. rend. de l'Acad.* **169**. 1117 (1919).

Auch die eigentümliche tonisierende Wirkung auf den quergestreiften Muskel ist den gebräuchlichen Chinaalkaloiden bei schwachen Gaben gemeinsam. Die Zunahme der Leistungsfähigkeit erfolgt durch direkte Beeinflussung des Muskels; sie tritt auch bei vorangegangener Curarisierung auf (Frosch, Kaninchen).¹ Die Wirkung ist deutlich bei Verabreichung durch Injektion, sie geht aber nach einiger Zeit in Abnahme der Leistung über. In höheren Konzentrationen wird der Muskel abgetötet.

Auf die glatte Muskulatur wirkt Chinin kontrahierend. Bekannt ist insbesondere die Beeinflussung des schwangeren Uterus. Auch das überlebende Organ wird erregt; die Wirkung ist also peripher bedingt. Chinin wird vielfach für sich oder in Zusammensetzungen als Abortivmittel verwendet, ferner bei der Geburt als wehentreibendes Mittel, hier auch intramuskulär oder intravenös gegeben, auch rektal z. B. in der von Gwathmey² angegebenen Mischung für den Geburtsdämmer Schlaf.

Die rektale Verabreichung ist nach G. Singer³ die zweckmäßigste, um mittels Chinin bei schweren Obstipationen die Dickdarmperistaltik zu erregen. Bei Vergrößerungen der Milz, wie sie besonders auch im Gefolge der Malaria auftreten, vermag Chinin ein Zurückgehen des Volumens zu bewirken, vielleicht infolge einer ähnlichen kontrahierenden Beeinflussung der glatten Muskelfasern der Milzkapsel.

Störungen des Gehörs kommen schon in therapeutischen Dosen häufig, solche des Gesichts seltener vor. Bei höheren Dosen bleibt es nicht beim Ohrensausen, Taubheitsgefühl und Schmerzen im Gehörgang; es kann bis zur Ertaubung kommen, die indessen reversibel ist. Auch die sogenannte Chininamaurose geht fast immer wieder zurück; sie tritt erst bei Vergiftungen mit sehr hohen Dosen auf. In leichteren Fällen konstatiert man eine Einengung des Gesichtsfeldes, Herabsetzung der Sehschärfe, Mydriasis. Dauernde Augenschädigungen bzw. Erblindungen wurden wiederholt bei dem zur Pneumoniebehandlung angewendeten, vom Chinin abgeleiteten Äthylhydrocuprein beobachtet.

Chinin bewirkt eine Verminderung der Harnsäurebildung, ebenso jene der Harnstoffausscheidung. Der Eiweißumsatz wird also herabgesetzt. Dieses Verhalten mit der tonisierenden Wirkung kleiner Gaben auf das Muskelsystem dürften die Hauptstützen der therapeutischen Anwendung des Chinins und der Chinarinde (soll den Herzmuskel günstiger als Chinin beeinflussen) als Tonikum bilden.

1) C. G. Santesson, Arch. exp. Path. u. Pharm. **30**, 411 (1892).

2) G. T. Gwathmey (1921) gibt Morphin und Magnesiumsulfat subcutan, dann ein Chinin, Äther, Alkohol, Olivenöl enthaltendes Klysma. — Über Chinin als Wehenmittel s. a. L. Knapp, Wien. klin. Wochenschr. **32**, 1185 (1919).

3) G. Singer, Wien. klin. Wochenschr. **1927**, S. 1261.

Nach F. Silberstein¹ hätte Chinin den Blutzuckergehalt erhöhen sollen. Nach A. Löw und R. Pfeiler² wirkt es im Gegenteil insulinartig, da es sowohl beim Menschen wie beim Kaninchen den Blutzucker erniedrigt, auch die Menge der Acetonkörper herabsetzt.

Die lokalanästhetische Wirkung des Chinins und seiner Derivate, die schon S. 325 erwähnt wurde, hat nach Dixon und Premankur³ eine andere Ursache als jene der Cocainderivate. Beim Chinin handelt es sich um eine Vergiftung und Zerstörung der betreffenden Zellen. Die Lösungen des salzsauren Chinins (3%-ig) erzeugen erst Schmerzen bei subcutaner Injektion, dann lokale Unempfindlichkeit.

Die therapeutische Anwendung des Chinins ist eine recht mannigfaltige, da es vielfach auch im Verein mit anderen Mitteln und in verschiedenster Weise gebraucht wird. Obenan steht seine Verwendung als Prophylaktikum und ätiotropes Heilmittel der Malaria (s. unten). Als Fiebermittel bewährten sich Chininpräparate besonders bei Lungenkrankheiten. Die kruppöse Pneumokokkenpneumonie wird nach täglichen intraglutäalen Injektionen von 0.5 g Chinin auf eine durchschnittliche Fieberdauer von 3—4 Tagen abgekürzt und die Mortalität sinkt auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{5}$ der unbehandelten Fälle herab.⁴ Die Speicherung des Chinins im Lungengewebe kann auch durch chininärmere, gleichzeitig ätherische Öle, wie Campher enthaltende Mittel mit Vorteil bei Bronchopneumonien, Grippe, Masern, Keuchhusten, durchgeführt werden; auch prophylaktisch bei diesen, sowie nach Operationen (Narkose, Bronchopneumoniegefahr). Chinin, bzw. Kombinationen desselben mit Kalksalzen, Strontiumsalzen, Guajacolderivaten, Campher usw. werden immer wieder als Keuchhustenmittel empfohlen. Spezifische Wirkungen werden bei gewissen septischen Erkrankungen, bei Typhus angenommen. Nach Tsakalotos⁵ wirkt in vitro innerhalb 2 Stunden Chinin in einer Konzentration von 1:1500, Optochin noch bei 1:5000 als salzsaures Salz trypanocid. Bei Versuchen an Meerschweinchen mit Tetanuskulturen zeigte sich die merkwürdige Erscheinung, daß die Erreger sich nicht am Orte, wo sie eingeführt wurden, sondern dort, wo eine Chinininjektion gemacht wurde, vermehrten. Auf die höher entwickelten Mikroben, z. B. auch die Spirochäten, ist eine direkt abtötende Wirkung bei direktem Zusammenbringen sichergestellt. Daher wird Chinin auch in Form der 40%-igen Chininsalbe

1) F. Silberstein, Zentralbl. f. Physiol. **29**, 413 (1915).

2) A. Löw und R. Pfeiler, Wien. klin. Wochenschr. **1927**, S. 526. — S. a. A. de Carvalho, Compt. rend. Soc. Biol. **98**, 1583 (1928).

3) W. E. Dixon und de Premankur, Journ. Pharm. exp. Therap. **31**, 407 (1927).

4) C. E. Cahn-Bronner, Therapie d. Gegw. **1927**, H. 3. — Deckert, ebd. **1927**, S. 533.

5) A. E. Tsakalotos, Biochem. Zeitschr. **169**, 454 (1926).

(Schereschewski¹⁾ für die Syphilisprophylaxe verwendet. Eine innere, desinfizierende Wirkung wird aber heute weder bei der Lues, noch bei den oben genannten septischen Erkrankungen angenommen und da manche, wie z. B. der Keuchhusten, ohne Fieber verlaufen, so ist auch die Summierung von antipyretischer und antiparasitärer Wirkung kein ausreichender Erklärungsgrund. Man hilft sich, indem von „unspezifischen, umstimmenden und resistenzerhöhenden Faktoren“ der Chininwirkung gesprochen wird.²

Die perorale Anwendung, meist in Form von Extrakten der Chinarinde, mit oder ohne Zusätzen in Wein, bringt einen „tonisierenden“ oder „roborierenden“ Faktor, den die pharmakologische Analyse nicht ganz zu erklären vermag. Eine Verbesserung des Ernährungszustandes tritt insofern nicht ein, als der Ansatz nicht gefördert wird, doch wird infolge des gehemmten Eiweißzerfalls der Abbau von Körpersubstanz verzögert; die bitteren Stoffe wirken zudem anregend auf den Appetit. Vielleicht werden auch die peristaltischen Bewegungen des Magens und Darms (s. oben) gefördert.

Von der peripheren Wirkung auf die glatte Muskulatur macht man in der Geburtshilfe, als Anregungsmittel der Wehentätigkeit vielfach Gebrauch. Auch als Vorbeugungsmittel für Infektionen infolge operativer Eingriffe bei der Geburt wird Chinin (0,3 g intramuskulär) empfohlen, ebenso bei Puerperalsepsis.³

Die zentrale schmerzstillende Wirkung des Chinins ist jener der neueren synthetischen Fiebermittel, wie Antipyrin, Phenacetin, Pyramidon, unterlegen, die Anwendung bei Neuralgien, Kopfweh, in Form von kombinierten Präparaten aber noch recht gebräuchlich.⁴ Chinin, mehr noch die Cuprein enthaltende Chinarinde, findet der lokal-desinfizierenden Eigenschaften wegen auch in der Dermatologie Anwendung, so bei Haar- ausfall, Psoriasis und andern Hautkrankheiten.

Malaria. Wechselfieber, Febris intermittens, wegen der in regelmäßigen Zeitabschnitten, oft täglich (Quotidiana), meist aber mit 1- oder 2-tägiger Pause, also im 3- oder 4-tägigen Zyklus (Tertiana und Quartana) auftretenden Fieberanfällen. Auch Sumpffieber, da es vornehmlich in Gegenden mit stagnierendem Wasser herrscht. Man beschuldigte früher die schädlichen Bodenausdünstungen, die die Luft verunreinigen sollten (mal-aria), die Ursache dieser seit altersher bekannten Krankheit zu sein. Der Erreger der Malaria wurde 1880 von Alphonse Laveran,

1) J. Schereschewski, Berl. klin. Wochenschr. 56. 752 (1919).

2) K. Junkmann und E. Starkenstein, Klin. Wochenschr. 5. 172 (1926).

3) P. Liston, Brit. med. Jour. 1927, S. 959. — S. a. ebd. 1927, S. 837. — R. Keßler. Zentralbl. f. Gynäkol. 1926, 3003.

4) Kombinationen mit Salicylsäure, Pyramidon, Caffein, Codein, Arsenobenzolen usw.

einem französischen Sanitätsoffizier in Algier, entdeckt.¹ Der im Blute lebende Parasit, *Laverania malariae*, gehört der Ordnung der Sporozoen unter den Protozoen an. Daß Mücken an der Übertragung der Krankheit beteiligt sein könnten, vermuteten schon indische und römische Ärzte der vorchristlichen Zeit, nachgewiesen wurde dies aber erst in den letzten Jahren des vorigen Jahrhunderts durch Patrick Manson und Ronald Ross, besonders aber durch Battista Grassi, der in äußerst sorgfältigen Untersuchungen bewies, daß einzig Mücken aus der Gattung *Anopheles* als Zwischenträger des Malariaerregers in Betracht kommen.

Die Aufklärung über die Entwicklungsphasen des Parasiten verdankt man hauptsächlich Camillo Golgi († 1926). Die *Anopheles*mücken legen ihre Eier, die stets frei von Erregern sind, in stehenden Wassern (Sumpffieber!) ab. Die ausschlüpfenden Mücken stechen nur in der Nacht. Durch die Aufnahme infizierten Blutes werden sie selbst Überträger der Krankheit, indem sie gesunde Personen stechen. Beim Stich gelangen die ins Speichelsekret der Mücke eingewanderten jüngsten Entwicklungsformen des Parasiten, die sogenannten Sporozoiten, ins Blut. Hier wachsen sie, zerstören das Hämoglobin, das zu einem dunklen Pigment umgewandelt wird, und zerfallen dann je nach ihrer Art innerhalb bestimmter Zeiten in einen Haufen von Sporen. Der Erreger der Tertiana, der leichtesten und durch Chinin am besten beeinflussbaren Form, ist innerhalb 48 Stunden in einer neuen ungeschlechtlich gebildeten Generation ausgebildet. Der Fieberanfall wird durch das Ausschwärmen der Sporen (Gymnosporen) aus den Blutkörperchen und das Wiedereindringen hervorgerufen. Bei der Tertiana entstehen in jedem der angegriffenen roten Blutkörperchen 15–20 solcher Sporen, bei der Quartana ca. 10 Sporen, die etwa 72 Stunden zu ihrer Entwicklung brauchen. Daneben entstehen aus besonderen Formen (Mikro- und Makrogameten) auch die sogenannten Spermoide und Ovoide, die aber erst in der Schleimhaut des Verdauungstraktus der *Anopheles* sich geschlechtlich zu vereinigen vermögen. So entstehen die Sporocysten, aus welchen die Sporozoiten sich bilden, die in die Leibeshöhle und schließlich in die Speicheldrüsen der Mücken gelangen, von wo sie wieder durch den Stich ins Menschenblut kommen.

Die täglichen oder in ungewöhnlichen Zwischenräumen auftretenden Fieberanfälle werden dadurch hervorgerufen, daß zwei oder mehrere Generationen der Erreger vom Tertiana- oder auch Quartanatypus sich nebeneinander entwickeln und zu ungleichen Zeitpunkten aus den Blutkörperchen ausschwärmen. Daneben gibt es aber eine sehr gefährliche Form der Malaria, *Febris perniciosa* oder Tropenfieber, bei welchem die Anfälle selbst $1\frac{1}{2}$ –2 Tage währen, so daß das Fieber nicht völlig verschwindet. Dieser bösartige Parasit hat die Entwicklungsdauer der Ter-

1) A. Laveran, *Traité des fièvres palustres*. 1884.

tianaform. Er zerfällt nur in eine geringe Anzahl Sporen, und zwar in inneren Organen, so daß sie bei der Blutuntersuchung meist dem Nachweis entgehen. Die schon von Laveran beschriebenen „Halbmonde“, die Gametenform des Erregers, sind für das Tropenfieber charakteristisch. Sie sind die durch Chinin am schwersten beeinflussbare Form der Malaria-parasiten, nicht nur wegen der Schwierigkeit, sie in ihren Schlupfwinkeln (Milz, Knochenmark usw.) zu treffen.

Die Vernichtung der Erreger gelingt am leichtesten einige wenige Stunden vor dem erwarteten Fieberanfall. Die im Blute frei schwärmenden Sporen werden dann am ehesten durch dessen Chininegehalt unschädlich gemacht. Über den Mechanismus der Chinintherapie gehen die Meinungen noch auseinander. Manche nehmen eine indirekte Wirkung an¹, die durch Aktivierung von Abwehrkräften erfolgt, Morgenroth² denkt an eine direkte Abtötung der Parasiten durch unverändertes Chinin im Sinne P. Ehrlichs. Die Erythrocyten sollen Chinin speichern und dadurch den im Serum kreisenden Sporozoiten und Merozoiten der Wiedereintritt verwehrt werden, so daß sie schließlich vernichtet werden. Nach Giemsa³ ist diese sogenannte „Repulsionstheorie“ nicht zutreffend, denn die roten Blutkörperchen nehmen nur im Reagensglasversuch, nicht aber im Organismus Chinin auf. Das in die Venen injizierte Chinin verschwindet fast augenblicklich aus dem Blut und dürfte zunächst von den Kapillar-Endothelien abgefangen werden, hauptsächlich jenen der Leber, Milz, Nieren, Nebennieren und der Lunge. Die Abtötung der Malariaparasiten würde demnach nicht in den größeren Blutgefäßen erfolgen, sondern im Kapillargebiet der chininspeichernden Organe. Die in der Regel nur allmählich erfolgende Abtötung der Parasiten im erkrankten Organismus spricht dafür, daß sie nach Art einer „fraktionierten Sterilisation“ geschieht, indem immer nur ein bestimmter Teil des Blutes ihr unterliegt. Auch die Vorzüge der geteilten Chinindosen nach Nocht lassen sich so erklären. „Bei Applikation von Teildosen dürfte das infizierte Blut weit öfters auf gewisse Mengen Endothel-Chinins stoßen, so daß die Sterilisation keine wesentliche Unterbrechung erleidet.“ (Giemsa).

Bei der Chininverabreichung zur Bekämpfung der bereits ausgebrochenen Krankheit hält man sich vielfach an das Schema von Nocht mit mehr oder weniger großen Variationen. So gibt man in Abständen von je 2 Stunden 5mal 0,2 oder 4mal 0,25 g salzsaures Chinin, also täglich 1 g bis zur Entfieberung, bzw. noch 5—8 Tage darnach; hierauf folgt eine 2—3tägige Pause, sodann 3—4 Tage wieder 1 g Chininsalz.

1) P. Mühlens und W. Kirschbaum, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**. 173 (1920). — **28**. 131 (1924). — Epstein und Rubinstein, ebd. **1925**, S. 76.

2) J. Morgenroth, Deutsche med. Wochenschr. **1918**, S. 961, 988.

3) G. Giemsa, Münch. med. Wochenschr. **1927**, S. 574.

Die chininfreien Pausen werden jeweils um einen Tag länger ausgedehnt und diese Nachbehandlung so 6 Wochen fortgesetzt. Bei der perniziösen Form werden 5—6 mal 0,3 g gegeben.

Normalerweise gibt man Chinin peroral vor den Mahlzeiten. Bei Brechneigung oder comatösem Zustand kann man Chininurethan intra-glutäal injizieren, bei Lebensgefahr auch intravenös salzsaures Chinin mit physiologischer Kochsalzlösung.

Zur Bekämpfung der Malaria sucht man sowohl die Erreger im Blute zu vernichten, wie auch die übertragenden Mücken. Sehr große Chininmengen werden zu prophylaktischen Zwecken gebraucht¹. Man nimmt gewöhnlich täglich 0,2 g Chinin oder 2 mal in der Woche 0,5 g. In manchen Gegenden ist ein verstärkter Chininschutz ratsam; man nimmt dann 3 Tage lang je 0,3 g, am 4. Tag 0,9 g und setzt noch 2 Monate nach Verlassen des verseuchten Landes die Prophylaxe fort.

Die Malaria bekämpfung wird seit Mai 1923 vom Hygienekomitee des Völkerbundes (Malaria-Kommission) studiert. Die Malaria hat während des Weltkriegs auch in Europa sehr stark zugenommen. In Rußland sollen 1922 2,8 Millionen Menschen an Malaria erkrankt sein, in den ersten 9 Monaten des Jahres 1923 nicht weniger als 4,9 Millionen. Über die Wirkung und Durchführungsmöglichkeit der Chininprophylaxe sind die Meinungen geteilt. Es soll in Zukunft größeres Gewicht auch auf die allgemeine Besserstellung der bedrohten Bevölkerung gelegt werden². Zur Vernichtung der Gameten verspricht man sich Erfolge durch die Mitverwendung des Plasmochins.

Der Kampf gegen die Anopheles geschieht einerseits durch Trockenlegung von Sümpfen und stagnierenden Wässern, dann durch Vernichtung der Larven mittels Petrol, neuerdings auch durch Verstäuben von Schweinfurter Grün (zum Teil von Flugzeugen aus, Italien) ferner durch Einsetzen bestimmter larvenfressender Fische (Gambusia).

Malaria und Syphilis. Zwischen diesen Krankheiten und der Anwendung ihrer spezifischen Heilmittel, Chinin und Arsenobenzole bestehen interessante Beziehungen. Arsenverbindungen werden in Fällen von Chininresistenz oder auch von Überempfindlichkeit gegen Chinin, bzw. bei Schwarzwasserfieber verwendet. Man gibt dann Neo-Salvarsan oder ein entsprechendes Präparat; bei chininresistenten Fällen kann es sich übrigens um Syphilis handeln. Zur Bekämpfung der Anämie in der Rekonvaleszenz dienen Arsenik oder organische Arsenverbindungen der

1) Wenn man 20 Millionen Menschen als dauernd gefährdet betrachtet mit einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 100 g Chinin (50 Wochen zu 2 g), so sollte der Weltverbrauch 2 Millionen kg Chinin betragen. Er beträgt aber kaum ein Drittel davon.

2) J. Legendre, *Presse Médicale* 1928, S. 414. — P. James, *Brit. Med. Journ.* 1927, S. 340.

aliphatischen Reihe. Häufig wird die Malaria auch mit Chinin und Arsen gleichzeitig behandelt, neuerdings auch mit Chinin-Stovarsolat, das eine verstärkte Wirkung haben soll¹.

Zahlreiche angebliche Malariamittel wurden als im wesentlichen unwirksam befunden, bzw. ihr antimalarischer Effekt war nur soweit vorhanden, als sie Chinin enthielten.² Cinchonin und Dihydrocinchonin sind nicht imstande die Malariaparasiten zum Verschwinden zu bringen. Das seltene Cuprein ist zwar wirksam, aber dem Chinin unterlegen. Chinidin wurde ebenso wirksam gefunden wie Chinin, Dihydrochinin sogar stärker, Dihydrochinidin gleich stark.³ Wegen der ungleichen Zusammensetzung und dem Gehalt an herzogifigem Chinidin wird von der Verwendung von *Cinchona febrifuga* (s. S. 402) abgeraten.⁴

Eine bemerkenswerte Anwendung findet Chinin neuerdings auch bei der sogenannten Impfmalaria. Schon die in Nordeuropa auftretende, durch die Mücken übertragene Malaria ist eine viel harmlosere Krankheit als jene der Tropen. Die künstlich von einem solchen europäischen Kranken überimpfte läßt sich noch sicherer durch Chinin koupieren. Die von Wagner v. Jauregg (Nobelpreis 1927) eingeführte Überimpfung der Malaria auf Paralytiker hat glänzende Resultate geliefert. Die Behandlung der progressiven Paralyse, einer syphilitischen Nachkrankheit, die bisher als unheilbar galt, kann zwar auch durch andere Fiebererreger erfolgen. Die Malariakuren werden aber vorgezogen, nicht zuletzt der Sicherheit wegen, mit welcher, dank dem Chinin, die Fiebererreger wieder unschädlich gemacht werden können.⁵

Plasmochin. Mit einem verhältnismäßig einfachen Chinolinderivat, das als Alkylamino-6-methoxy-chinolin bezeichnet wird, dem Plasmochin, gelingt es nach übereinstimmenden Mitteilungen⁶ die Geschlechtsformen der Tropicaform der Malaria (*Plasmodium immaculatum*), die, wie schon

1) G. Rosenthal, *Presse Médicale* **1927**, S. 1289. — M. R. van Nitzen, ebd. **1927**, S. 1433. — J. Raynal, ebd. **1927**, S. 1151. — K. Heymann, *Fortschr. d. Mediz.* **1928**, S. 177. — Stovarsol ist identisch mit Spirocid (3-Acetylamino-4-oxyphenylarsensaures Natrium). — Über arsenhaltige Chininderivate s. a. F. X. Erben und Mitarb., *Ber. d. d. chem. Ges.* **58**, 2854 (1925). — **60**, 122 (1927). — S. a. G. Giemsa, *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, 479 (1925).

2) O. Fischer, *Münch. med. Wochenschr.* **1927**, S. 483.

3) G. Giemsa und H. Werner, *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* **18**, 12 (1914).

4) A. H. W. Hermans, *Pharm. Tijdschr. Nederl. Indie* **5**, 3 (1928).

5) J. Wagner-Jauregg, *Wien. klin. Wochenschr.* **1927**, S. 36. — S. a. H. Kroo und F. O. Schulze, *Deutsche med. Wochenschr.* **1927**, S. 1759. — M. Joseph, ebd. **1927**, S. 1826.

6) W. Schulemann und G. Memmi, *Klin. Wochenschr.* **1927**, S. 1093. — Vorträge von Hörlein, Roehl, Sioli, Mühlens auf der 89. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf 1926. — P. Mühlens, *Deutsche med. Wochenschr.* **1927**, S. 1891, 1933. — Nebenwirkungen: O. Fischer u. W. Weise, ebenda **1927**, S. 1380, 1421. — K. P. Eiselsberg, *Wien. klin. Wochenschr.* **1927**, S. 525. — H. C. Squires,

bemerkt, Chinin gegenüber sehr resistent sind, zu vernichten, während den ungeschlechtlichen Formen gegenüber, Plasmochin weniger wirksam sich erweist. Man verwendet daher ein kombiniertes Präparat, das neben 0,125 g Chininsulfat, 0,01 g Plasmochin enthält. Plasmochin muß vorsichtig dosiert werden. Gaben über 0,02 – 0,03 g können Nebenerscheinungen hervorrufen, insbesondere durch Methämoglobinbildung bedingte Cyanose.

Die Wirkung der Chininderivate bei der Malaria war schwer zu studieren wegen des Fehlens der Tierexperimente. Die Malaria der Vögel erwies sich aber entgegen früheren Annahmen¹ als durch Chinin, ebenso durch viele Chininabkömmlinge², und durch Plasmochin³, heilbar. Der Erreger dieser Malariaform ist das *Plasmodium præcox*.

Konstitution und Wirkung, Chemotherapie. Über die bemerkenswertesten Unterschiede in der Pharmakologie der Chinaalkaloide ist im vorstehenden schon berichtet worden.⁴ Therapeutisch interessant ist vornehmlich unter den Nebenalkaloiden die Herzwirkung des Chinidins.⁵ Die zahlreichen Umwandlungsprozesse, die seit der Aufklärung des Konstitutionsbildes der Hauptalkaloide studiert werden, sind vornehmlich von dem Wunsche getragen worden, zu Verbindungen mit noch geringeren Nebenwirkungen, durchschlagenderer Wirkung bei Protozoenkrankheiten oder spezifischer antibakterieller Wirkung zu gelangen. Es gelang dem Schüler P. Ehrlichs, J. Morgenroth⁶ († 1924) stark bakterizide Verbindungen durch Reduktion der Vinylgruppe und Ersatz

Lancet, 1928, S. 673. — Impfmalaria: Sioli, Ref. Zeitschr. f. angew. Chem. 1926, S. 1175. — Tödliche Dosen im Tierversuch: J. W. Le Heux u. C. de Lind van Wyngaarden, Klin. Wochenschr. 1927, S. 857.

1) v. Mannaberg, D. Arch. f. klin. Med. 59. 192.

2) J. Morgenroth, L. Abraham u. R. Schnitzer, Deutsche med. Wochenschr. 1926, 1455. — G. Giemsa, W. Weise u. C. Tropp, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 30 (1925).

3) Roehl, l. c. — R. Hegner u. R. D. Manwell, Amer. Journ. Trop. Med. 7, 279 (1927).

4) In Versuchen an hyperthermisch gemachten Kaninchen erwies sich Cinchonin eher noch stärker antipyretisch als Chinin; s. F. Shiratori, Ref. Ber. ges. Phys. n. exp. Path. 37. 235, 463 (1926).

5) Zur Pharmakologie des Chinidins s. a. S. Weiss u. R. A. Hatcher, Journ. Pharm. exp. Therap. 30. 335 (1927) [Schicksal im Organismus, Zerstörung in der Leber]. — E. Nelson, Arch. intern. Pharmac. et de Thérap. 33. 186, 197, 204 (1927) [Blutgefäßwirkung, Toxizität].

6) J. Morgenroth u. L. Halberstädter, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34. — J. Morgenroth und Levy, ebenda 1911, S. 1560, 1879. — R. Bieling, Bioch. Zeitschr. 85. 189 (1917). — Zusammenfassend: J. Morgenroth, Die Naturwissenschaften, 1913, S. 609. — 1924, S. 219. — Bericht d. pharm. Ges. 27. 376 (1917). — E. Laqueur, Die neueren chemotherapeut. Präparate, 1923. — A. Heffter, Münch. med. Wochenschr. 68. 707 (1921).

der Methylgruppe im Methoxylrest des Chinins durch höhere Alkoholradikale einzuführen. Wie oben schon erwähnt, sind aber die Hoffnungen auf eine damit inaugurierte spezifische Chemotherapie der Bakterienkrankheiten erst zum geringen Teil in Erfüllung gegangen.

Bewährt hat sich das Optochin (Äthylhydrocuprein) zur Verhinderung¹ und Heilung² des Ulcus serpens corneae, einer Pneumokokkeninfektion des Auges. Bei der experimentellen Infektion mit Pneumokokken, bei Pneumonien, Pleuritiden, Meningitiden³ erwies sich Optochin ebenfalls als stark bakterizid, da es aber bei längerem Gebrauch oder größeren Dosen eine Verengung der Netzhautgefäße verursachen kann, die zu vorübergehenden oder bleibenden Sehstörungen und Opticusatrophie zu führen vermag, so ist die Verwendung bei der menschlichen Pneumonie nicht ungefährlich.⁴

Gegenüber Strepto- und Staphylokokken sind beträchtlich wirksamer die höheren Homologen, das Isoamylhydrocuprein (Eucupin) und besonders das Isooctylhydrocuprein (Vuzin). Da beide nicht nur in vitro, sondern auch in vivo die Erreger der Wundinfektionen abzutöten vermögen, wurden sie im Weltkriege viel verwendet. Auf Seite der Entente wurden mehr vom Akridin sich ableitende Farbstoffe, wie Trypaflavin benutzt. Seit etwa 1923 ist das Vuzin, das seinen Namen von Vouziers erhielt, in dessen Kriegslazarett es im umfangreichsten Maße gebraucht wurde, durch das ebenfalls von Morgenroth⁵ eingeführte Rivanol⁶ ersetzt.

In diesen Alkylhydrocupreinen ist auch die lokalanästhetische Wirkung des Chinins erhöht. So dient Eucupin, bzw. Eucupinotoxin in Kombinationspräparaten zur Verlängerung der Schmerzlosigkeit von Operationswunden⁷, auch zur Keimfreimachung der Novocainlösungen (zahnärztliche Praxis) und der Schutzpockenlymphe.

Zum Zustandekommen der spezifischen antimalarischen Wirkung sind nicht nur alle Gruppen des Chininmoleküls von Bedeutung, sondern auch deren gegenseitige und räumliche Lagerung. Die frühere Vorstellung, daß es namentlich der hydrierte bicyklische Ring (2. Hälfte)

1) K. Heesch, Münch. med. Wochenschr. 1927, S. 1701.

2) J. Morgenroth u. Levy (l. c.). — J. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 47 u. 48.

3) G. Rosenow, Deutsche med. Wochenschr. 46, 9 (1920).

4) A. Jeß, Arch. f. Ophthal. 104, 48 (1920).

5) J. Morgenroth, J. Schnitzer, R. u. C. Rosenberg, Deutsch. med. Wochenschrift 1921, S. 1317.

6) Rivanol ist als salzsaures Salz des 2-Äthoxy-6,9-diaminoacridin eine den natürlichen Alkaloiden in mancher Hinsicht verwandte Verbindung. — S. a. G. R. Clemons, W. A. Perkin und

R. Robinson, Journ. Chem. Soc. 125, 1751 (1924). — Strychnin und Brucin.

7) G. v. Takats und Th. Paunz, Klin. Wochenschr. 1926, S. 1324.

und die Vinylgruppe sei, welche die Wirkung beeinflussen, muß aufgegeben werden. da sowohl die Erfahrungen mit Plasmochin, wie mit den hydrierten Chinabasen dagegen sprechen. Da Cinchonin und Cinchonidin unzuverlässig bei Malaria sich erweisen und zudem in viel ausgesprocherem Maße als Chinin im Tierversuch Krämpfe zu erzeugen vermögen, so dürfte der Methoxylgruppe eine bestimmte physiologische Partialfunktion zukommen.

Daß die Vinylgruppe für die Wirkung auf die Malariaparasiten nicht wesentlich ist, ersieht man auch daraus, das zwar das Chitenin, in welchem die Vinylgruppe zur Carboxylgruppe oxydiert ist, nicht antiparasitär wirkt, die antimalarische Chininwirkung aber wiedererscheint, sobald die saure Gruppe durch Veresterung mit Äthylalkohol blockiert wird.¹

Die dem Chinin und Cinchonin isomeren Toxine, Chinatoxin und Cinchotoxin, sind, wie schon ihr Name sagt, weit giftiger als die natürlichen Alkaloide und sie sind nicht fiebertreibend. Auch hier muß die Ursache des geänderten Verhaltens in der gesamten strukturellen Veränderung, nicht in Einzelheiten gesucht werden. Nach Hildebrandt² sollte die bei der Umlagerung in die Toxinform entstehende sekundäre Iminogruppe für die erhöhte Toxicität verantwortlich gemacht werden, da das Cinchoninon sich dem Cinchonin ganz ähnlich verhält, der bei der Umlagerung gebildeten Ketogruppe also pharmakologisch keine weitere Bedeutung zukäme. Indessen konnte A. Kaufmann³ zeigen, daß der sekundären Iminogruppe insofern ebenfalls allein keine wesentliche Bedeutung für die Wirkung zukommt, als auch das Methylchinicin mit Methyl am Piperidinstickstoff der Muttersubstanz, dem Chinicin (Chinotoxin), in der Wirkung gleicht.

Weder die synthetisch erhaltenen, dem Chininmolekül gegenüber vereinfachten Basen, noch die höheren Homologen des Chinins haben bisher zu therapeutisch wertvollen Verbindungen geführt. Die schon von Grimaux und Arnaud (s. S. 415) aus Cuprein dargestellten Homologen Chinäthylin (Äthylcuprein), Chinpropylin und Chinamylin sind bei erhöhter antiparasitärer Wirkung auch giftiger als Chinin, zudem vorläufig nur aus dem seltenen Cuprein gewinnbar.

Cytisin.

Das Cytisin, $C_{11}H_{14}N_2O$, ist ein in der Familie der Papilionaceen verbreitetes Alkaloid⁴, das je nach der Menge, in welcher es auftritt, die betreffenden Gewächse zu mehr oder minder starken Giftpflanzen

1) G. Giemsa, Arb. a. d. Geb. d. Tropenmed. **30**. 62 (1926).

2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **59**. 127 (1908).

3) A. Kaufmann, Ber. d. d. chem. Ges. **46**. 1823 (1913).

4) Siehe Plugge, Arch. d. Pharm. **232**. 444 (1894). — **233**. 430 (1895). — Plugge u. Rauwerda, ebd. **234**. 691 (1896).

macht. Es findet sich besonders reichlich in allen Teilen des Goldregens (*Cytisus laburnum*, Synon: *Laburnum vulgare*), in den Samen zu 1,5 %. Es sind mehrere Hunderte Fälle von tödlichen Vergiftungen bekannt geworden. Hier ist es zuerst von Husemann und Marmé im Jahre 1865 in reinem Zustand erhalten worden. Es kommt auch in den Gattungen *Genista*, *Ulex*, *Sophora*, *Baptisia*, *Euchreste*, *Anagyris*, *Thermopsis* und anderen vor. Es wurde mehrfach als neues Alkaloid (*Ulexin*¹, *Sophorin*², *Baptitoxin*³) beschrieben. Von einer Reihe sehr unvollkommen beschriebener Papilionaceen-Alkaloiden läßt sich nicht aussagen, wie weit sie mit Cytisin verwandt sind.

In *Caulophyllum thalictroides*, einer Berberidacee, wurde von Power und Salway⁴ ein Methylcytisin, $C_{12}H_{16}N_2O$, gefunden und in kristallisierter Form abgeschieden. Bei *Anagyris foetida* wird Cytisin von dem nicht kristallisierenden Anagyrin begleitet, dessen Zusammensetzung nicht sicher bekannt ist, da die Formel, die auf ein Butylcytisin hinwies, $C_{15}H_{22}N_2O$, angezweifelt wurde⁵. Für das dem Lupanin isomere Matrin, $C_{15}H_{24}N_2O$, ist weder der Zusammenhang mit den Lupinenalkaloiden (s. S. 358) noch mit Anagyrin und Cytisin aufgeklärt; nach Kondo (l. c.) scheint es ein Pyrrolinderivat zu sein.

Zur Darstellung des Cytisins⁶ werden die gepulverten Goldregensamen mit 60prozentigem, Essigsäure enthaltendem Alkohol extrahiert, der Extrakt nach Abdestillieren des Lösungsmittels von Harzen und Fett durch Dekantieren befreit und durch Fällen mit Bleiacetat gereinigt. Das entbleite Filtrat wird schwach alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Umkristallisation des Rohprodukts aus Alkohol oder Reinigung durch Vakuum-Destillation. Siedet bei 2 mm Druck bei 218°.

Cytisin, $C_{11}H_{14}N_2O$, kristallisiert in Prismen; F. 152°. Leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, wenig in Äther. Linksdrehend. Die Lösungen schmecken bitter. Die Salze kristallisieren gut. Chlorhydrat und Nitrat sind in Wasser leicht löslich.⁷

Methylcytisin, $C_{12}H_{16}N_2O$, rhombische Nadeln, F. 134°, linksdrehend, entsteht auch neben der Dimethylverbindung und der quaternären Base bei der Methylierung mit Jodmethyl. Es ist identisch mit dem von Lloyd

1) Gerrard, Journ. Pharm. Chim. 1886, S. 334, 469. — Gerrard u. Symons, Pharmac. Journ. 20. 1017 (1890).

2) Wood, Arch. d. Pharm. 233. 432 (1895). — Über das Matrin von Sophora-Arten s. H. Kondo, Arch. d. Pharm. u. B. d. pharm. Ges. 1928, S. 1.

3) Schröder, Jahresber. d. Pharm. 1885, S. 113.

4) Fr B. Power u. A. H. Salway, Journ. Chem. Soc. 103. 191 (1913).

5) G. Goeßmann, Arch. d. Pharm. 244. 20 (1906).

6) A. Partheil, Ber. d. d. chem. Ges. 23. 3201 (1890). — 24. 634 (1891) — s. a. K. Buchka u. A. Magelhaës, ebd. 24. 253 (1891).

7) E. Merck, Jahresber. f. 1915, S. 157.

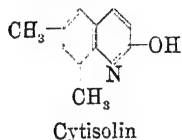
im amorphen Zustand erhaltenen Caulophyllin des Rhizoms und der Wurzel von *Caulophyllum thalictroides*.

Chemischer Nachweis s. Reaktion von van de Moer. Biologischer Nachweis s. Fühner und Mertens (s. unten).

Chemische Konstitution. Von den beiden Stickstoffatomen ist eines sekundär, das andere tertiär. Cytisin ist eine starke, zweisäurige Base. Durch Methylierung und Alkalibehandlung wird unter Bildung von Trimethylamin nur das sekundäre Stickstoffatom entfernt; die restierende amorphe Base hat die Zusammensetzung $C_{10}H_{13}NO_2$.

Durch energische Reduktion geht Cytisin über Cytisolin, $C_{11}H_{11}NO$, in α -Cytisolidin, $C_{11}H_{15}N$, und β -Cytisolidin, $C_{11}H_{11}N$, über. Letzteres ist, wie Ewins¹ zeigen konnte, 6,8-Dimethylchinolin. α -Cytisolidin ist die 1,2,3,4-Tetrahydroverbindung. Auch das Cytisin selbst kann in eine Tetrahydrodesoxyverbindung durch Reduktion (elektrolytisch) übergeführt werden, ein stark basisches Öl, $C_{11}H_{20}N_2$.

Cytisolin unterscheidet sich vom β -Cytisolidin durch den Mehrgehalt einer Hydroxylgruppe, die dem Stickstoffatom benachbart ist, wie E. Späth² beweisen konnte. Cytisin gibt nämlich die Reaktion von v. d. Moer³, die für Verbindungen charakteristisch ist, die die N-Methyl- α -pyridongruppe enthalten. Das von E. Späth synthetisch erhaltene 4-Oxy-6,8-dimethylchinolin erwies sich als vom Cytisolin verschieden. Cytisolin konnte aber aus 6,8-Dimethylchinolin in folgender Weise erhalten werden:



Durch Behandeln mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung bei gleichzeitiger Oxydation entsteht (Methode von O. Fischer 1899) 2-Keto-1,6,8-trimethyl-1,2-dihydrochinolin. Mit Phosphorpentachlorid entsteht das 2-Chlorderivat, das mit Natriummethylat erhitzt 2-Methoxy-6,8-dimethylchinolin liefert. Die Verseifung dieser Verbindung führt zu Cytisolin.

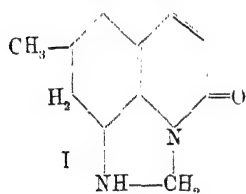
Damit ist aber die Konstitution des Cytisin noch in wesentlichen Punkten nicht geklärt. Die Reduktion mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure, die zum Cytisolin führt, geschieht unter zu eingreifenden Bedingungen. Die beiden Verbindungen unterscheiden sich um NH_3 , das als Ammoniak abgespalten wird und das im ursprünglichen Alkaloid in

1) A. J. Ewins, Journ. Chem. Soc. **103**, 97 (1913). — A. J. Ewins u. H. King, ebd. **103**, 104 (1913).

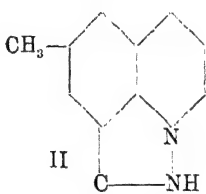
2) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **40**, 15, 93 (1919).

3) Van de Moer, Rec. trav. chim. **10**, 47 (1890). — Nederl. Tijdsch. Pharm. **7**, 362 (1895). — K. Gorter, Arch. d. Pharm. **233**, 527 (1895). — **235**, 321 (1897). — Die wässrige Lösung der Base und der Salze gibt mit Eisenchlorid eine rote Lösung, die auf Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd sich entfärbt, beim Erwärmen blau wird. Die gleiche Reaktion gibt auch Anagyrin.

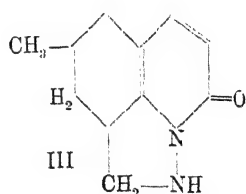
Form der sekundären NH-Gruppe vorhanden sein muß. Freund und Gauff¹ hatten für das Cytisin eine Formel vorgeschlagen, die keine Methylgruppe enthält. Sie nahmen an, daß bei der brutalen und mit schlechter Ausbeute verlaufenden Reaktion Methylwanderungen aus dem zertrümmerten Ring eingetreten sein könnten. E. Späth hat aber an 2-Oxychinolinderivaten nachgewiesen, daß solche Methylwanderungen unter den Bedingungen der Cytisolinbildung nicht stattfinden. Das Cytisin hat nur ein aktives Wasserstoffatom, nämlich jenes der NH-Gruppe, kann somit keine Hydroxylgruppe enthalten. Der Sauerstoff ist auch nicht als Ketogruppe oder Äther- (Brücken-) Sauerstoff vorhanden. Dies spricht für eine α -Pyridongruppe. Daraus leitet Späth die folgende Konstitutionsformel (I) für das Cytisin ab, während Ewins eine Kombination (II) annahm, die auf Grund der Feststellungen von E. Späth sich wie nachstehend ergänzen ließe (III):



Cytisin nach E. Späth.



Cytisin nach Ewins-Späth.



Nach E. Späth wäre also der bei der Reduktion zerstörte Ring ein Imidazol-, nach Ewins ein Pyrazolring.

Pharmakologie.² Cytisin wird therapeutisch nicht angewandt, besitzt aber ein toxikologisches Interesse, da *Cytisus laburnum*, der überall angepflanzte Zierstrauch, nicht gerade selten auch zu Vergiftungen, besonders bei Kindern, führte. Zu tödlichen Vergiftungen kommt es aber selten, weil das Alkaloid ähnlich wie Nicotin schnell Übelkeit und Erbrechen hervorruft, so daß es nicht zur Resorption größerer Mengen zu kommen pflegt. Nach Falck³ verliefen nur vier Fälle von 155 bis zum Jahre 1880 bekannten tödlich.

Cytisin hat zwar eine vom Nicotin wesentlich verschiedene Konstitution und nur einige Ähnlichkeit in der Bruttozusammensetzung, ähnelt aber dem Hauptalkaloid des Tabak in der Wirkung ungemein. Es ist schon bemerkt worden (s. S. 337), daß Fühner den Ersatz von Tabak durch Goldregenblätter zu studieren anregte. Es gelang indessen

1) M. Freund u. R. Gauff, Arch. d. Pharm. **256**, 33 (1918). — s. a. M. Freund u. A. Friedmann, Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 615 (1901). — M. Freund, ebd. **37**, 16 (1904). — M. Freund u. P. Horkheimer, ebd. **39**, 814 (1906).

2) E. Merck, Jahresber. f. **1915**, S. 155. — W. E. Dixon in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. **2**, II, S. 714. — H. H. Dale u. P. P. Laidlaw, Journ. Pharmac. exp. Therap. **3**, 205 (1911).

3) F. A. Falck, Lehrb. d. prakt. Toxikol. **1880**, S. 210.

Fühner und Mertens¹, eine biologische Methode auszuarbeiten, die gestattet, Cytisin sicher zu erkennen, vom Nicotin zu unterscheiden und gleichzeitig quantitativ zu bestimmen. „Am zentrenfreien Blutegelpräparat bewirkt Cytisin genau wie Nicotin Tonusanstieg. Es läßt sich in gleicher Weise wie dieses in Bruchteilen eines Milligramms quantitativ an dem Präparat bestimmen, wirkt aber nur etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ so stark wie Nicotin.

Am Wasserfrosch unterscheiden sich Cytisin und Nicotin dadurch, daß das Cytisin die eigentümliche Beinhaltung wie das Nicotin nicht hervorruft, während es dem Nicotin fehlende starke Curarinwirkung² besitzt.“ (Fühner u. Mertens l. c. S. 268).

Die Grundwirkungen des Cytisins nach Dale und Laidlaw sind: Erregung, bei höheren Dosen Lähmung des zentralen wie peripheren Nervensystems. Blutdrucksteigerung infolge Gefäßverengung; Erregung der Drüsentätigkeit, damit Speichelfluß; Verstärkung der Darmbewegungen, damit Durchfall, Kolik, ferner Erbrechen. Tod durch Atemlähmung.

Cytisin wird im Harn, Speichel und auch in der Milch unverändert ausgeschieden. Ohne Erfolg ist es von Radziwillowicz insbesondere bei Migräne, von Bradford³ als Diureticum (Ulexin) empfohlen worden. Nach Dale und Laidlaw ist Cytisin nur für physiologische Versuche als Nicotinersatz geeignet. Es ist für diese Zwecke durch die leichte Gewinnbarkeit, leichte Reinigung und verhältnismäßige Beständigkeit ausgezeichnet. Nach Kräpelin⁴, der Cytisin bei einigen Geisteskranken anwandte und die Lösungen des Nitrats injizierte, soll man in solchen Versuchen mit 0,001 g Cytisinnitrat anfangen; 0,003—0,005 g zeigen bereits den gewünschten Effekt, insbesondere Blutdrucksteigerung bei paralytischer Migräne, Melancholie usw. Die Maximaldosis ist 0,01 g.

Alkaloide der Angosturarinde.

Die echte Angosturarinde, ein altes westindisches und südamerikanisches Fiebermittel kommt seit Ende des 18. Jahrhunderts nach Europa. Sie schmeckt sehr bitter und wurde daher auch als Tonicum benutzt. Jetzt dient sie hauptsächlich zur Bereitung des Angostura-Liqueurs. Zu Anfang des 19. Jahrhunderts kam sie eine Zeit mit der giftigen Rinde von *Strychnos nux vomica* (der falschen Angosturarinde) gemischt in den

1) H. Fühner u. E. Mertens, Bioch. Zeitschr. 115. 262 (1921). — E. Mertens, Dissert. Königsberg 1921. — Kleine Unterscheidungsmerkmale gegenüber der Nicotinwirkung, die diagnostische Bedeutung haben können, geben auch Dale u. Laidlaw (l. c.) an: Versagen der charakteristischen Zuckung der Ohren bei der Katze, geringere Blasenkontraktion, geringere Beeinflussung des Kaninchendarms.

2) s. a. S. 278. — Radziwillowicz hat in einer ausführlichen Untersuchung (bei R. Kobert, Dorpat 1888) Cytisin zwischen Strychnin und Curarin gestellt.

3) Bradford, Journ. of Physiol. 8. 79 (1887).

4) E. Kräpelin, Neurolog. Zentralbl. 1888, Nr. 1.

Handel und kam dadurch in Mißkredit. Sie führt den Namen Angostura-rinde nach der Stadt Angostura am Orinocco. Ihre Mutterpflanzen sind zwei nahe verwandten Rutaceen, *Galipea officinalis* (Synon: *Cusparia trifoliata*, *Bonplandia trif.*) und *Galipea Cusparia* (Synon: *Cusparia febrifuga*, *Bonplandia Angostura*).

Die Rinde enthält zwei Hauptalkaloide, das Cusparin, welches etwa $\frac{3}{4}$ und das Galipin, welches ca. $\frac{1}{4}$ der Alkaloidmenge ausmacht. Die beiden Basen sind von Körner und Boehringer¹ im Jahre 1883 isoliert worden. Sie sind später von Tröger² und neuerdings von E. Späth³ näher untersucht und vollkommen in ihrer Konstitution aufgeklärt, auch synthetisiert worden. Außerdem kommen noch einige andere Alkaloide in der Rinde vor, die ihrer Zusammensetzung nach den Hauptalkaloiden offenbar sehr nahe verwandt sind. Von einer Anzahl Basen, die von Beckurts⁴ und seinen Mitarbeitern beschrieben wurden, ist von Tröger angenommen worden, daß sie nur Gemische der Hauptalkaloide darstellen. Dagegen hat Tröger selbst zwei weitere Basen beschrieben, von welcher er eine Galipoidin nannte. Die Alkaloide sind nicht näher pharmakologisch untersucht. Cusparin scheint auch in größeren Mengen den Organismus nicht zu beeinflussen.

Isolierung.⁵ Nach E. Späth und H. Eberstaller: Die Extraktion der Rinde geschieht zweckmäßig mit Alkohol. Der nach der Verdampfung des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wird mit 25prozentiger Natronlauge geschüttelt, wodurch die gefärbten Begleiter entfernt werden. Die Alkaloide werden mit Äther aufgenommen und dieser zuerst mit 1prozentiger Salzsäure geschüttelt, wodurch die beiden Hauptalkaloide herausgenommen, die mittels Oxalsäure getrennt werden. Mittels 10prozentiger Salzsäure können der ätherischen Lösung die schwächern

1) W. Körner u. C. Boehringer, Ber. d. d. chem. Ges. **16**. 2305 (1883). — Annal. di Chimica, **1883**, S. 201.

2) J. Tröger u. O. Müller, Apoth.-Ztg. **24**. 678 (1909). — Arch. d. Pharm. **248**. 1 (1910). — **252**. 459 (1914). — J. Tröger u. H. Runne, Apoth.-Ztg. **25**. 957 (1910). — Arch. d. Pharm. **249**. 174 (1911). — J. Tröger u. W. Kroseberg, ebd. **250**. 494 (1912). — J. Tröger u. W. Beck, ebd. **251**. 246 (1913). — J. Tröger u. K. Bönicke, ebd. **258**. 250 (1920).

3) E. Späth u. O. Brunner, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 1243 (1924). — E. Späth u. H. Eberstaller, ebd. **57**. 1687 (1924).

4) H. Beckurts u. P. Nehring, Arch. d. Pharm. **229**. 595 (1891). — H. Beckurts, ebd. **233**. 410 (1895). — H. Beckurts u. G. Frerichs, ebd. **243**. 470 (1905). — Apoth.-Ztg. **18**. 697 (1903).

5) s. a. H. Beckurts u. G. Frerichs, J. Tröger u. O. Müller (l. c.). — In den älteren Arbeiten über die Isolierung der Angostura-Alkaloide (s. Beckurts u. Nehring, l. c.) wird die direkte Extraktion der Rinde mit Äther beschrieben. Man erhält aber auf diese Weise auch bei langdauernder Extraktion nur einen Teil der Alkaloide, da offenbar ein Teil derselben doch in Salzform vorkommt.

Basen entzogen werden. Auf diese Weise lassen sich aus 1 kg Rinde 10,6 g Cusparin und 3,5 g Galipin gewinnen.

Cusparin, $C_{19}H_{17}NO_3$, farblose Nadeln, F. 92°. Leicht löslich in organischen Lösungsmitteln.¹⁾ Die Salze sind in Wasser ziemlich schwer löslich und können daher von jenen der begleitenden Alkaloide getrennt werden.

Galipin, $C_{20}H_{21}NO_3$, Prismen aus Petroläther. F. 113,5°.

Galipoidin, $C_{19}H_{15}NO_4$, schwer löslich in organischen Lösungsmitteln. F. 233. Galipidin ist nur unreines Galipin. Die Individualität weiterer Basen ist unsicher.

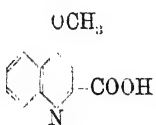
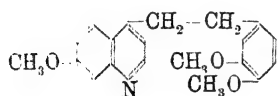
Chemische Konstitution. Cusparin und Galipin sind ziemlich starke tertiäre Basen. Cusparin enthält eine, Galipin drei Methoxygruppen. Nach Tröger und Müller läßt sich Galipin mit Permanganat oder Chromsäure zu Veratrum- und Anissäure oxydieren; nach Tröger und Kroseberg entsteht außerdem eine Methoxychinolincarbonsäure. Auch Cusparin lieferte bei der Oxydation eine Oxychinolincarbonsäure. Bei der Zinkstaubdestillation gibt Galipin Chinolin.

Auf Grund dieser Beobachtungen nahm Tröger die nachstehende Konstitutionsformel für Galipin an. E. Späth suchte diese Formulierung durch die Synthese der entsprechenden Verbindungen zu verifizieren. Das Cusparin wäre als die analoge Verbindung anzusehen, die an Stelle der beiden Methoxygruppen des aromatischen Anteils eine Dioxymethylengruppe trägt. Dies ergibt sich außer aus der Zusammensetzung auch aus dem Umstand, daß beide Alkaloide bei der Kalischmelze Protocatechusäure liefern.

Zur Synthese der oben bezeichneten Verbindung wurde m-Anisidin mit Acetessigester kondensiert zu 2-Oxy-4-methyl-7-methoxychinolin, welches über die Chlorverbindung zu 4-Methyl-7-methoxychinolin reduziert wurde. Die Kondensation mit Veratrumaldehyd und nachfolgende Reduktion führte aber zu einer Verbindung, die sich vom Galipin unterschied. Ebenso wenig konnte vom 2-Methyl-4-oxy-7-methoxychinolin aus zum Galipin gelangt werden.

Es stellte sich nun heraus, daß das Spaltungsprodukt des Galipins 4-Methoxychinolin-2-carbonsäure sei. Der Nachweis der Anissäure, der die Methoxygruppe in 6 oder 7 des Benzolrings vermuten ließ, mußte also auf einem Irrtum beruhen. Jetzt gelang die Synthese beider Alkaloide, als 2-Methyl-4-methoxychinolin zur Kondensation benutzt wurde.

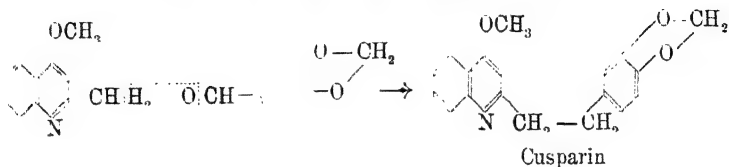
Die bei der Oxydation der Angostura-Alkaloide entstehende Chinolinverbindung ist also der Methyläther der Kynurensäure. Die Stellung der



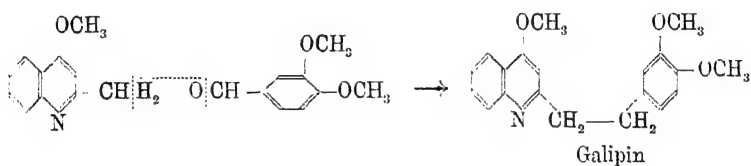
1) M. de Angelis, Atti R. Accad. dei Lincei (5). **30**, 328 (1921).

Methoxylgruppe entspricht auch dem Sauerstoff im Echinopsin. Es scheinen dies keine Zufälle zu sein, vielmehr dürfte die Ursache in genetischen Beziehungen zu ähnlichen oder gleichen Muttersubstanzen liegen.

2-Methyl-4-methoxychinolin mit Piperonal kondensiert gibt eine Verbindung, die nach Absättigung der verbindenden Kohlenstoffkette durch katalytische Reduktion das mit dem natürlichen identische Cusparin liefert:



Ebenso gibt 2-Methyl-4-methoxychinolin mit Veratrumaldehyd kondensiert und nachfolgender Reduktion Galipin:



Da die Basen keine asymmetrischen Kohlenstoffatome besitzen, so treten keine räumlichen Isomeren auf. Eine Isomerisierung des Cusparins wurde von Tröger und Müller beobachtet bei der Behandlung des Jodmethylats von Cusparin mit Alkali. Unter Abspaltung von Jodmethyl entsteht ein Isocusparin, in welchem die Methylgruppe vom Sauerstoff an den Stickstoff übergetreten ist.

Alkaloide der Strychnosgruppe — Strychnin.

Wie schon in der Einleitung zu den Angosturaalkaloiden bemerkt, kam die als falsche Angosturarinde bezeichnete Rinde von *Strychnos nuxvomica*, früher öfters mit der echten Angosturarinde vermischt in den Handel. Als Stammpflanze der falschen Angosturarinde galt aber am Anfang des 19. Jahrhunderts die nach dem Forschungsreisenden James Bruce († 1794) benannte *Bucea ferruginea*. Pelletier und Caventou, denen, wie früher ausgeführt, 1820 die Entdeckung von Chinin und Cinchonin gelungen war, isolierten zwei Jahre vorher schon die Alkaloide der indischen Strychnosarten, Strychnin und Brucin und zwar zunächst aus den Samen von *Strychnos Ignatii*, der nach Ignatius von Loyola benannten Ignatiusbohne. Das in den Samen *Strychni*, den sogenannten Brechnüssen des Krähenaugenbaumes (*Str. nuxvomica*) aufgefundenene minderwirksame Nebenalkaloid nannten sie Caniramin, doch bürgerte sich einzig der Name Brucin trotz seiner auf einem Irrtum beruhenden Ableitung ein. Das Hauptalkaloid sollte zu Ehren Vauquelins benannt

werden, doch führten Osann und Buchner schon 1819 die Bezeichnung Strychnin dafür ein.¹

Strychnin und Brucin kommen nur in einigen der zahlreichen Arten der Gattung *Strychnos* (Loganiaceen) vor und zwar ausschließlich in indischen Pflanzen (Sundainseln, Philippinen), während südamerikanische Arten das Pfeilgift Curare liefern, dessen Wirkung auf chemisch noch wenig erforschte Alkaloide („Curarin“) zurückzuführen ist.

Strychnos nux vomica enthält Strychnin und Brucin offenbar in allen Organen, besonders aber im Samen, der sogenannten Brechnuß², und zwar zu 2—3 %. Davon sind nach früheren Angaben ca. 45 %, nach Dufilho³ 55 % Strychnin, der Rest Brucin. In den Blättern soll nach Boorsma⁴ ein drittes, wenig giftiges Alkaloid, Strychnicin, vorkommen. Die Angaben über den Gehalt in den verschiedenen Pflanzenteilen und über die Verteilung der Alkaloide sind schwankend. Dies gilt auch für die andern *Strychnos*-arten.

Strychnos Ignatii enthält in den Samen gegen 3 % Alkaloide, davon 60—63 % Strychnin; die übrigen Pflanzenteile enthalten wenig oder gar keine Alkaloide. Strychnin und Brucin wurden ferner gefunden in der Wurzelrinde von *Strychnos colubrina*, welche in Ostindien gegen Schlangenbiß benutzt wird; in der Wurzelrinde von *Str. Tieuté*, einer javanischen Schlingpflanze, aus welcher das Pfeilgift Upas Tieuté⁵ be-

1) Pelletier ist der einzige Chemiker geblieben, dessen Name durch jenen eines Alkaloids (Pelletierin) verewigt wurde. Dagegen heißen mehrere Alkaloide nach Botanikern, Forschungsreisenden usw., sofern die Stammpflanze nach diesen benannt wurde (Brucin, Nicotin, Lobelin, Dioscorin, Wrightin; nicht aber Columbamin, da die Columbowurzel nicht nach *Columbus* benannt wurde).

2) A. Tschirch, Schweiz. Apoth.-Ztg. 56. 3 (1918) hat folgende Erklärung für die Abstammung der Namen *Nux vomica*, Brechnuß, gegeben: Die ursprünglichen *Nuces vomicae*, die Brechnüsse des Mittelalters, sind die brechenerregenden Früchte und Samen von *Strychnos potatorum*, die, wie Beckurts (1892) festgestellt hat, keine Alkaloide enthalten. Der Name *vomica* ging dann auf die nicht brechenerregenden, aber giftigen, in Form, Farbe und Eigenschaften gänzlich abweichenden, in Indien aber ähnliche Namen tragenden Samen von *Strychnos Nux vomica* über. Als die „haselnußartigen“ Samen von *Str. potatorum* aus dem Handel verschwunden waren, blieb die Bezeichnung an unseren heutigen Samen *strychni* haften. — Die Samen von *Str. potatorum* dienen auf Grund ihres Schleimgehaltes zum Klären des Trinkwassers. Die Brechnüsse sind keine Nüsse, wie die Ignatiusbohne keine Bohne ist, sie wirken auch nicht brechenerregend. Der griechische Name „*Strychnos*“ wurde von den Alten für Solanaceen verwendet. Nur das Holz des „Krähenaugenbaums“ scheint in Indien seit alter Zeit als Tonikum benutzt worden zu sein. Die Brechnüsse kamen erst um das Jahr 1500 nach Europa. Die Giftigkeit für den Menschen ist nicht gleich erkannt worden. Über die medizinische Anwendung berichtete ausführlich Murray 1793. — Über die Bezeichnung Brechnuß s. a. H. Schelenz, Schweiz. Apoth.-Ztg. 56. 245 (1918).

3) E. Dufilho, Journ. Pharm. Chim. 1928 (7), S. 614.

4) Boorsma, Bull. Inst. Bot. Buitenzorg 1902, Nr. 14, S. 3.

5) Eine Reihe asiatischer *Strychnos*-arten enthält giftige Alkaloide, die noch wenig erforscht, zum Teil als identisch mit Strychnin oder Brucin erkannt wurden. Von ver-

reitet wird. Die Samen dieser Pflanze enthalten ca. 1.5 % Strychnin und nur Spuren von Brucin.

Brucin allein enthält *Str. ligustrina*, in der Rinde bis über 7 % der Trockensubstanz¹; ferner einige andere Arten, wie *Str. Rheedei*, die afrikanischen *Str. suaveolens*, *Str. aculeata*. Ob diese Angaben zuverlässig sind, kann man bezweifeln. So ist für die Droge Hoang-Hau, die in Cochinchina therapeutisch verwendet wird und die aus der Rinde von *Str. malaccensis* zubereitet wird, von Elfstrand² nur Brucin angegeben worden. Flückiger³ hatte in der Rinde von *Str. Gaultheriana*, die mit *Str. malaccensis* identisch ist, Spuren von Strychnin neben viel Brucin (bis 2.7 %) gefunden. Leclerc⁴, der größere Mengen der Droge, die in Indo-China als Specificum gegen Tollwut und Lepra gilt, beschaffen konnte, bezieht die Wirkung in der Hauptsache auf den Strychnin- und Brucingehalt. Sie wird als Magendarmonicum bzw. als Aphrodisiacum empfohlen.

Gewinnung der Alkaloide. Man geht in der fabrikmäßigen Extraktion der Alkaloide von den hornartig harten Brechnüssen von *Strychnos nux vomica* aus, die zuerst durch Erhitzen mit Kalkmilch während eines Tages erweicht werden. Dann wird das Kalkwasser abgezogen, um zum Löschen einer neuen Partie Ätzkalk für die nächste Charge benutzt zu werden. Die erweichten Brechnüsse werden dann auf eine Korngröße von ca. 5 mm zerkleinert und in einem Extraktionsapparat mit Benzol oder Toluol erschöpfend ausgezogen. Das Extraktionsmittel fließt in einen mit verdünnter Schwefelsäure gefüllten Kessel, in welchem es von den Alkaloiden befreit wird, um dann immer wieder dem Extraktionszylinder zugeführt zu werden. Das Extraktionsmittel reichert sich aber allmählich an Fetten und anderen Nebenbestandteilen der Brechnüsse so an, daß es durch Destillation gereinigt werden muß.

Nach 24stündiger Extraktion wird die schwefelsaure Lösung der Alkaloide abgezogen, um weiter verarbeitet zu werden. Das extrahierte Material wird der großen Giftigkeit des Strychnins wegen vorsichtshalber nochmals während 24 Stunden mit dem Lösungsmittel behandelt, dieses mit einer frisch hergestellten Lösung von verdünnter Schwefelsäure, die für die nächste Charge wiederverwendet wird, von den Alkaloiden befreit.

schiedenen Pfeilgiften der Malaien sind die dazu verwendeten *Strychnos*-arten nicht näher bekannt. S. a. C. Wehmer, *Die Pflanzenstoffe*, 1910. — L. Lewin, *Die Pfeilgifte*, 1923. — In einer falschen *Angosturarinde* fand J. Tröger, *Pharm. Zentralhalle* 69. 209 (1923) ein Alkaloid der Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_8$, weiße Kristalle, F. 167°.

1) Greenish, *Pharm. Journ.* 2. 1013 (1879). — *Str. ligustrina* ist vielleicht identisch mit *Str. colubrina* (Index Kew.).

2) Elfstrand, *Arch. d. Pharm.* 236. 100 (1898).

3) F. A. Flückiger, ebd. 230. 348 (1892).

4) H. Leclerc, *La Presse Médicale*, 1927, S. 1612.

Aus der Lösung in verdünnter Schwefelsäure werden die Alkaloide mittels 3prozentiger Sodalösung ausgefällt. Der Niederschlag wird am nächsten Tage abgenutscht und getrocknet. Das gemahlene Rohprodukt wird dann in der 1 $\frac{1}{2}$ -fachen Menge 50prozentigem Alkohol durch Erwärmen gelöst, heiß filtriert und in Emailpfannen, die in erwärmten Räumen aufgestellt werden, das Strychnin auskristallisieren gelassen. Das in Alkohol viel leichter lösliche Brucin bleibt fast völlig in der Mutterlauge.

Die auskristallisierte Rohbase des Strychnins wird mittels verdünnter reiner Schwefelsäure in die Lösung des Sulfats unter Erwärmen übergeführt, mit Tierkohle entfärbt, heiß filtriert. Aus der abgekühlten Lösung kristallisiert das Sulfat, das eventuell nochmals aus Wasser umkristallisiert wird, um es vollkommen von Brucin zu befreien. Einen Brucingehalt erkennt man an der Rotfärbung der aus dem Sulfat mit Soda gewonnenen Basen bei Zugabe von Salpetersäure. Für die Anwendung des Strychnins zur Vertilgung tierischer Schädlinge ist diese Reinigung unnötig.

Aus den Mutterlaugen der Sulfatdarstellung wird das Strychnin als Rohbase ausgefällt und durch Umkristallisation aus verdünntem Alkohol vom Brucin getrennt. Das Strychninsulfat dient als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von reinem Strychnin und dieses zur Umwandlung in Strychninnitrat und andere Salze.

Aus den oben erwähnten alkoholischen Mutterlaugen wird der Alkohol nach Zugabe von verdünnter reiner Schwefelsäure abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisiert das Brucinsulfat aus, das durch Umkristallisation aus Wasser unter Verwendung von Tierkohle gereinigt wird.¹

Nach einem anderen Verfahren² werden die feingemahlenden Strychnossamen mit einem Viertel ihres Gewichts gelöschten Kalks gemischt und mit Wasser zu einer steifen Paste geformt, die bei 100° getrocknet, gepulvert und dann mit heißem Chloroform ausgezogen wird. Ausziehen der Alkaloide mit verdünnter Schwefelsäure usw.

Polenske³ beschrieb eine technische Methode, nach welcher die Brechnüsse mit kochender 3prozentiger Schwefelsäure von ihrem Alkaloidgehalt befreit werden. Auch Methoden, die auf der Extraktion mit verdünntem Alkohol oder Wasser basieren, sind beschrieben worden.⁴

1) Diese Darstellung nach J. Schwyzer, Die Fabrikation der Alkaloide, Berlin 1927, wo Details nachzulesen sind. Als Ausbeute gibt Schwyzer an: 9 kg Strychnin und 15 kg Brucin aus 1000 kg Brechnüssen, doch schwanke das Verhältnis.

2) Zit. bei Th. A. Henry, The Plant Alkaloids, 2. Aufl. London 1924, S. 180.

3) E. Polenske, Pharm. Zeitg. 41. 177.

4) s. a. P. Siedler in Ullmanns Enzyklop. d. techn. Chem. I, S. 252 (1914). — Aus den alkoholischen Mutterlaugen wird Brucin über das in kaltem Alkohol kaum lösliche Oxalat gewonnen. — Über die Gewinnung von Strychnin und Brucin s. a. W. H. Volck, Amer. Pat. 1, 548. 566.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, kristallisiert aus Alkohol in rhombischen Prismen. F. 268°. Unter stark vermindertem Druck unzersetzt flüchtig. Ungemein schwer löslich in Wasser (1:7000 in kaltem Wasser, 1:6400 bei 25°, 1:2500 bei 100°). Fast ebenso schwer löslich in Äther, schwer in Alkohol (1:150 in kaltem, 1:12 in siedendem 90prozentigen Alkohol), leicht in Chloroform. Trotz der geringen Löslichkeit schmecken die wässerigen Lösungen ungemein bitter mit metallischem Nachgeschmack. Der Geschmack wird noch in einer Verdünnung, die $\frac{1}{100}$ der Löslichkeit (1:700 000) entspricht, bemerkbar. In alkoholischer Lösung ist $[\alpha]_D = -132$ bis -136° , weit geringer aber in saurer Lösung. Die Lösungen des freien Alkaloids reagieren alkalisch.

In verdünnten Säuren ist Strychnin leicht löslich. Die Salze kristallisieren gut. Strychnin ist eine einsäurige Base, wiewohl es zwei Stickstoffatome besitzt; das eine Stickstoffatom gehört einer Säureamidgruppe an und ist daher zur Salzbildung nicht befähigt.

In der Medizin wird hauptsächlich das Nitrat benützt, seiden glänzende Nadeln, äußerst bitter, löslich in 90 Teilen kaltem, in 2 Teilen siedendem Wasser. Auch das Sulfat und das salzsaure Salz, ersteres mit 5 Mol. Kristallwasser, letzteres mit 2 Mol.¹, werden verwendet. Das Bromhydrat ist ziemlich schwer löslich in Wasser, noch schwerer das Jodhydrat. Kaliumjodid fällt daher aus Strychninsalzen das Strychnin in Form des Jodids aus. E. Kremers² macht darauf aufmerksam, daß viele Rezeptbücher Verordnungen von Strychninsulfat in Lösung mit Kaliumbromid enthalten. Da sich aber nach einiger Zeit das schwerlösliche Strychninbromid ausscheidet, so kann es zu Unglücksfällen kommen. Das ausgefällte Alkaloid wurde mit dem Rest der Medizin in einem Falle eingenommen und führte zum Tode. Gleichzeitig haben italienische Forscher³ darauf hingewiesen, daß Halogensalze, insbesondere Natriumbromid, infolge dieser Schwerlöslichkeit der Salze des Strychnins mit Halogenwasserstoffsäuren als Antidote wirken können. Durch Injektion von Natriumbromid oder -jodid innerhalb 4 Minuten nach der Injektion von Strychnin können Tiere gerettet werden, die bei etwas verspäteter Zuführung des Antidots sicher zugrunde gingen. Es werden subcutane oder intramuskuläre Injektionen von bis 0,5 g NaBr bei Strychnin-Vergiftungen empfohlen. Außer den Eigenschaften des Salzes soll noch die antagonistische Bromwirkung zur Geltung kommen.

1) Nach D. B. Dott, Pharm. Journ. **117**. 76 (1926), entspricht das Chlorhydrat der Formel $(C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl)_4 \cdot 7H_2O$.

2) E. Kremers, Journ. Amer. pharm. Assoc. **16**. 840 (1927).

3) J. Simon, Arch. internat. Pharmacodyn. et de Thérapie **33**. 61 (1927). — G. Campo, ebd. **33**, 73 (1927).

Therapeutisch verwendet werden ferner neben Gemischen von Strychnin- und Arsenverbindungen auch Salze des Strychnins mit unorganischen und organischen Arsensäuren.¹ (Analoge Verhältnisse beim Chinin s. S. 434.)

Brucin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, kristallisiert in monoklinen Prismen mit 4 Mol. Kristallwasser; F. 105°, wasserfrei 178°. In Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln viel leichter löslich als Strychnin. In kaltem Wasser 1:320, bei 100° 1:150. Schmeckt sehr bitter. $[\alpha]_D = -119^\circ$ bis -127° . Einsäurige, tertiäre Base.

Die Salze kristallisieren gut und sind meist leicht löslich; wenig löslich in kaltem Wasser ist das Jodhydrat. Das Sulfat kristallisiert mit 7 Mol. H_2O . Im Handel ist auch das Nitrat. Therapeutisch werden die isolierten Brucinsalze kaum verwendet.²

Zum Nachweis des Strychnins besitzt man sehr empfindliche Farben- und biologische Reaktionen. Bei vorsichtiger Ausführung kann man noch 1_{1000} mg Strychnin mittels der Reaktion, die Kaliumbichromat und Schwefelsäure geben, erkennen: erst Blaufärbung, dann violett, rot und gelb. Diese Reaktion ist sehr charakteristisch, doch geben ähnliche Reaktionen auch das in der Wirkung ähnliche Gelsemin und das Curarin. Die Reaktion läßt sich in ähnlicher Weise auch mit Schwefelsäure und Ceroxyduloxyd (Sonnenschein 1870), Mangandioxyd oder Permanganat ausführen. Konzentrierte Schwefelsäure allein färbt selbst beim Erhitzen nicht. Salpetersäure gibt eine gelbe Lösung, die beim Eindunsten bei 100° mit Ammoniak eine purpurrote Färbung zeigt. Brucin wird durch konzentrierte Salpetersäure blutrot gefärbt (Nachweis von Salpetersäure!). Diese empfindliche Reaktion läßt sich auch benutzen, um Brucin, das schon in der Kälte von Salpetersäure zerstört wird, aus dem Gemisch mit Strychnin zu entfernen. Die oben genannten Farbreaktionen mit Schwefelsäure und Oxydationsmitteln sind nur bei Abwesenheit von Brucin deutlich. Empfindlich ist auch die tiefblauviolette Färbung mit Vanadinschwefelsäure (Mandelins Reagens), ferner die Reaktion nach Malaquin.³

Zur Abtrennung des Strychnins vom Brucin kann man sich der Fällung des ersteren mit Ferrocyankalium bedienen. Nach Gerock fällt man beide Alkaloide als Pikrate und zerstört nachträglich jenes des Brucins

1) Über das Arseniat, Methylarseniat und Glycerophosphat des Strychnins s. J. Bouillot, Bull. génér. de Thérap. 177. 416 (1926). — Die im Handel befindlichen Cacodylate des Strychnins sind nach J. Bouillot, Journ. Pharm. et Chim. 118 (4) 145 (1926) keine einheitlichen Verbindungen, daher von variablem Strychningehalt und therapeutisch nicht zu empfehlen.

2) Im Laboratorium dient Brucin häufig zur Darstellung optisch aktiver Säuren. Über die Wiedergewinnung reinen Brucins aus solchen Operationen s. F. Saunders, Journ. Amer. Chem. Soc. 1928, S. 1231.

3) P. Malaquin, Journ. Pharm. et Chim. (6) 30. 546 (1909). — s. a. G. Denigès, Bull. Soc. Chim. (4) 9. 537 (1911).

mit Salpetersäure. Mit Kaliumferrocyanid in saurer Lösung kann man Strychnin auch von Chinin trennen, da Chinin erst bei einem größeren Überschuß des Fällungsmittels niedergeschlagen wird.¹ Die Aufgabe der Trennung dieser beiden Alkaloide kann öfters vorkommen, da beide zur Herstellung tonischer Mittel verwendet werden. Die Lösung beider Alkaloide in doppeltnormaler Salzsäure gibt an Chloroform fast nur Strychnin ab.²

Nach der Brüsseler Konvention sollen die Brechnuß-Extrakte der Arzneibücher einen Alkaloidgehalt von 16% aufweisen. Die Bestimmungsmethoden wurden den einzelnen Pharmakopoen freigestellt und führten zu wesentlich verschiedenen Resultaten.³ Über die Bestimmung der Alkaloide in den Drogen s. außer den Arzneibüchern auch E. Léger⁴, Deane und Edmonton.⁵ Im Strychningetreide bestimmt B. Schmitz⁶ unter Variierung des Verfahrens von Mach und Lederle die Alkaloide mittels Silicowolframsäure. Dieses Fällungsmittel, von Bertrand⁷ zuerst angewandt, benützte Azodian⁸ zur Alkaloidbestimmung in der Brechnuß. Nach Stuber und Kljatschkina⁹ erhält man nur bei verändertem Arbeitsgang und Anwendung des Rechnungsfaktors 0,422 gute Werte (Azodian 0,498, Bertrand, Schmitz 0,4697).

Zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide sind ferner empfohlen worden: Pikrinsäure (Gerock¹⁰), Pikrolonsäure (Matthes und Rammstedt¹¹), Ferrocyankali (Strychnin, Beckurts und Holst¹²). Auch acidimetrische, jodometrische und andere maßanalytische Methoden wurden beschrieben¹³.

Erkennbare Mikrosublimat kann man noch mit $\frac{1}{1000}$ mg Substanz erhalten¹⁴. Die Mikromethoden zum Nachweis der Lokalisation (O. Lindt 1884, A. Rosoll 1884, Gerock und Skippari 1892, Sauvan 1896, Clautriau 1894, Elfstrand 1895, Klein 1914, Wasicky 1914) hatten sich so gut wie ausschließlich mit den Verhältnissen im Samen der Brechnuß befaßt. Die meisten Untersucher sind schließlich zu dem Resultate gelangt, daß

1) Ch. Simmonds, *The Analyst*, **39**. 71 (1914).

2) N. Evers, *Pharm. Journ.* **109**. 90 (1922).

3) A. Goris u. A. Wirth, *Bull. Scienc. Pharm.* **17**. 515 (1910).

4) E. Léger, *Journ. Pharm. et de Chim.* **119**. 15 (1927).

5) H. Deane u. W. E. Edmonton, *Pharm. Journ.* **113**. 96 (1924).

6) B. Schmitz, *Mitteil. Lebensm. Untersuch. u. Hyg.* **14**. 41 (1923).

7) G. Bertrand, *Compt. rend. de l'Acad.* **128**. 742 (1899).

8) Azodian, *Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm.* **51**. 761 (1913).

9) E. Stuber u. B. Kljatschkina, *Arch. d. Pharm.* **266**. 32 (1928).

10) J. E. Gerock, *ebd.* **227**. 158 (1889).

11) Matthes u. Rammstedt, *ebd.* **245**. 112 (1907).

12) Beckurts u. Holst, *Pharm. Zentralhalle* **30** 574 (1889).

13) Näheres s. bei A. v. Korczynski, *Die Methoden d. exakt. quant. Bestimmung d. Alkaloide* (1913).

14) R. Eder, *Vierteljahrsschr. d. Naturf. Gesellsch. Zürich*, Jahrg. **57** (1912).

sich die Alkaloide im Ölplasma der Endospermzellen befinden. Nach Klein und Herndlhofer¹ ließen sich nur in den Samen von *Strychnos nux vomica* und von *Str. Ignatii* die Alkaloide mittels der Mikromethoden nachweisen, und zwar Strychnin mittels Ferrocyankali, Brucin durch die Reaktion mit Salpetersäure. Im Mikroextrakt ist Brucin durch Platinchlorid nachweisbar. Alle andern Reagenzien versagten schon bei Gegenwart von Mischungen der reinen Alkaloide, so auch die von Wasicky angewandte Pikrolonsäure.

Nach Tunmann und Jenzer² sollten bei der Keimung der *Strychnos*-samen die Alkaloide zum Teil durch das Keimungswasser ausgelaugt werden. Sabalitschka und Jungermann³ bestätigten zwar den Rückgang der Alkaloidmenge beim Keimen (und zwar um etwa $\frac{1}{4}$ des Gehaltes), doch findet kein Auswaschen der Alkaloide statt, weder bei *Strychnos*, noch bei *Lupinus*, *Datura*, *Trigonella*, wenigstens nicht unter normalen Verhältnissen. Bei zu hohem Wassergehalt des Keimbettes ist dies möglich, dann werden aber auch die keimenden Samen selbst geschädigt. Es kann somit nicht die Funktion der Alkaloide sein, eine Schutzzone während der Keimung zu bilden. Auch für die heranwachsende Pflanze wurde bei *Strychnos* keinerlei Schutzwirkung der Alkaloide (gegen Insekten etwa) beobachtet.

Der Alkaloidgehalt steigt dann wieder an und übertrifft nach einiger Zeit den ursprünglichen, auch ohne jegliche Zufuhr von Stickstoff. Die Alkaloide müssen demnach also aus anderen, in den Samen ursprünglich vorhandenen Substanzen entstehen. Bis zum 47. Tage überwiegen die abbauenden Vorgänge, zwischen dem 47. und 121. Tage dagegen die alkaloidliefernden. Auch eine Kohlenstoffassimilation konnte nach der Versuchsanordnung noch nicht stattgefunden haben. Die Alkaloidneubildung ist hier somit auf Kosten des Reserveeiweisses erfolgt.⁴

Der biologische Nachweis des Strychnins am Frosch oder an der Maus läßt sich mit etwa der gleichen Schärfe wie der chemische und mikrochemische führen. Besonders empfohlen wird nach Falck⁵ die Injektion von etwa 0,002 mg Strychninsalz in den Schwanz junger weißer Mäuse, und zwar sollen die Tiere etwa 2 Wochen alt sein und nicht mehr als ca. 4—4,5 g wiegen. Der Schwanz des vergifteten Tiers führt feinschlägige

1) G. Klein u. E. Herndlhofer, *Österr. Botan. Zeitschr.* **76**. 89 (1927).

2) O. Tunmann u. R. Jenzer, *Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm.* **48**. 17 (1910). — O. Tunmann, *Arch. d. Pharm.* **248**. 644 (1910). — *Ber. d. pharm. Ges.* **24**. 271 (1914).

3) Th. Sabalitschka u. C. Jungermann, *Pharmaz. Zentralhalle*, **66**. 474, 501 (1925).

4) Th. Sabalitschka u. C. Jungermann, *Biochem. Zeitschr.* **167**. 479 (1926).

5) F. A. Falck, *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. N.F.* **41**. 345 (1884). — s. a. H. Fühner in *Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmeth.* **5**. 115 (1911) und *Handb. d. biolog. Arbeitsmeth.* **V. 7. I.** 588 (1923).

Zitterbewegungen aus, die charakteristisch sind und sich auch graphisch registrieren lassen. Beim Frosch beginnen die ersten Anzeichen der Vergiftung bei 0,005 mg, der Tetanus bei ca. 0,05 mg. Empfindlicher sind enthirnte Frösche.¹ Da Strychnin das bitterste aller Alkaloide ist, kann auch der Geschmack zur biologischen Identifizierung herangezogen werden. Über die Identifizierung einiger Alkaloide, darunter auch Strychnin, durch die charakteristischen Wirkungen auf *Lumbricus terrestris* s. M. Prati.²

Tetanus am Frosche erzeugen noch die Alkaloide Brucin, Thebain, Morphin, Hydrastin und Caffein, aber erst in weit höheren Dosen als Strychnin, von welchem sie auch durch die chemischen Reaktionen zu unterscheiden sind.

Chemische Konstitution. Die empirische Zusammenstellung des Strychnins ist zuerst von Regnault (1839) richtig angegeben worden. Seine Formel, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, unterscheidet sich von jener des Brucins, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, (ebenfalls von Regnault ermittelt) durch den Mindergehalt von $C_2H_4O_2$, oder wie man später erkannte, durch das Fehlen von Methoxylgruppen. Es besteht also ein ähnliches Verhältnis wie zwischen Chinin und Cinchonin, doch ist im Falle der Strychnosbasen das Methoxyl-freie Alkaloid das wirksamere. Es ist bisher nicht gelungen, vom Brucin zum

$\begin{array}{l} \text{H}- \\ \text{H}- \end{array} \rangle C_{21}H_{20}N_2O_2$ <p style="text-align: center;">Strychnin</p> $\begin{array}{l} \text{CH}_3\text{O}- \\ \text{CH}_3\text{O}- \end{array} \rangle C_{21}H_{20}N_2O_2$ <p style="text-align: center;">Brucin</p> $\begin{array}{l} \text{HO}- \\ \text{HO}- \end{array} \rangle C_{21}H_{20}N_2O_2$ <p style="text-align: center;">Bisapomethylbrucin</p>	<p>Strychnin zu gelangen. Die beiden Methoxylgruppen lassen sich zwar nach der Zeiselschen Methode nachweisen, doch kann man zur entmethylierten Verbindung, dem Bisapomethylbrucin, nur auf Umwegen gelangen. Durch die wiederholt genannte charakteristische Rotfärbung von Brucin mit Salpetersäure wird das Alkaloid unter Aboxydation der Methylgruppen zu einem intensiv gefärbten Chinon umgewandelt, das mittels schwefliger Säure zum Hydrochinon, dem eben genannten Bisapomethylbrucin, reduziert werden kann. Diese Chinonbildung spricht dafür, daß die CH_3O-Gruppen einem aromatischen Ring angehören, wie er im Strychnin sowohl wie im Brucin auch aus anderen Gründen angenommen wird. So bilden beide Alkaloide Substitutionsprodukte Nitro-, Halogenderivate, wie sie von echten aromatischen Verbindungen bekannt sind.</p>
---	---

Die Analogie der Derivate beider Alkaloide ist eine so vollkommene, daß man trotz des Mangels eines direkten Beweises überzeugt ist, daß sie sich in der chemischen Konstitution vollkommen, bis auf die Differenz der beiden Methoxylgruppen, gleichen. Da es noch nicht gelungen ist,

1) C. Focke, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **37**. 28 (1909). G. Newman, Journ. Pharm. exp. Therap. **30**. 31 (1926).

2) M. Prati, Arch. intern. Pharmacodyn. et de Thérap. **31**. 179 (1926).

Brucin unter Erhaltung des Dioxybenzolkerns zu konstitutiv bekannten Verbindungen abzubauen, ist auch die Stellung der Methoxylgruppen zum Stammkörper und zueinander noch unbekannt. Sowohl nach dem Verlauf gewisser Reaktionen, wie aus Analogiegründen ist die ortho-Stellung für wahrscheinlicher angesehen worden, eine Ansicht, der sich entgegen einer früheren Annahme jetzt auch Perkin und Robinson angeschlossen

haben.¹ Die Anordnung der Methoxylgruppen ist nach den Studien der englischen Autoren voraussichtlich die nebenstehende. Damit ist schon angedeutet, daß man Ursache hat, im Molekül von Strychnin und Brucin einen Chinolinrest anzunehmen, wodurch die Einreihung der Strychnosalkaloide an diesem Orte gerechtfertigt erscheint.

Der Stammkörper der Strychnosbasen ist aber ein viel komplizierteres Ringsystem, dessen Struktur noch nicht sicher ermittelt ist. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Kondensation von 6 Ringgebilden, von denen eines recht labil ist und schon durch hydrolytische Agentien

aufgespalten wird, unter Bildung einer Carbonsäure (Strychninsäure) und Freiwerden einer ursprünglich säureamidartig gebundenen Amid- bzw. Imidgruppe. Damit ist die Funktion je eines der beiden Stickstoff- bzw. Sauerstoffatome der Alkaloidmoleküle bestimmt. Das Säureamidstickstoffatom wäre (wir folgen dabei der im einzelnen noch unsicheren Formulierung der Strychninkonstitution nach Perkin und Robinson²) gleichzeitig jenes des Chinolinkerns, der in reduzierter Form, als Hydrochinolin in Kondensation mit weiteren Ringen vorliegen dürfte.

Bei der weitgehenden Zertrümmerung der Moleküle (Kalischmelze, Zinkstaub-, Kalkdestillation) hat man Chinolin- und Pyridinbasen, außerdem aber Indol (Skatol) und Carbazol angetroffen. Man ist daher genötigt, solche Systeme präformiert, allerdings im hydrierten Zustande anzunehmen. Rein aromatisch, d. h. gänzlich unhydriert kann nur ein Ring auftreten.

Mit dem Nachweis des Indol- bzw. Carbazolkomplexes ist auch die Funktion des zweiten Stickstoffatoms gegeben. Das zweite Sauerstoffatom ist nach Leuchs (1908) in Form einer sekundären Alkoholgruppe vorhanden, die bei der Oxydation (Strychninonsäure, Brucinonsäure) in eine durch Oximbildung nachweisbare Ketongruppe übergeht.

1) F. Lions, W. H. Perkin und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **127**. 1158 (1925). — Es wurde das Verhalten verschiedener Dimethoxy-Tetrahydrochinolinderivate mit ungleich angeordneten Methoxylgruppen, die synthetisch dargestellte, vereinfachte Modelle bedeuteten, gegenüber Salpetersäure studiert. Früher wurde die p-Stellung im Brucin angenommen.

2) W. H. Perkin und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **97**. 305 (1910).

Die in zahlreichen Einzeluntersuchungen von Tafel¹, Löbisch², Pictet³ u. a., besonders aber von H. Leuchs⁴ und dessen Mitarbeitern

1) J. Tafel, Ber. d. d. chem. Ges. **23**. 2731 (1890). — **26**. 333 (1893). — **33**. 2209 (1900). — J. Tafel und K. Naumann, ebd. **34**. 3291 (1901). — J. Tafel, Annal. d. Chem. **264**. 33 (1891). — **268**. 229 (1892). — **301**. 285 (1898). — N. Moufang und J. Tafel, ebd. **304**. 24, 49 (1899).

2) W. F. Löbisch und P. Schoop, Monatsh. f. Chem. **6**. 844 (1885). — **7**. 75, 609 (1886). — W. F. Löbisch und H. Malfatti, ebd. **9**. 626 (1888).

3) A. Bacovescu und A. Pictet, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 2787 (1905). — A. Pictet und M. Mattisson, ebd. **38**. 2782 (1905).

4) H. Leuchs, 1. 21. 24. und 31. Mitteilung, Ber. d. d. chem. Ges. **41**. 1711 (1908). **47**. 536 (1914). — **51**. 1375 (1918). — **55**. 564 (1922). — Oxydation des Brucins und Strychnins nach einer neuen Methode. — Einige Versuche mit Tetrahydrostrychnin. — Über die Ursache der violetten Farbreaktion bei Kakothelin und damit verwandten Nitro-körpern der Brucinreihe. — Über die violette und grüne Farbreaktion des Kakothelins.

H. Leuchs und W. Schneider, 2. 4. 5. Mitt. ebd. **41**. 4393 (1908). — **42**. 2494, 2681 (1909). — Über ein neues Verfahren zur Darstellung von Sulfosäuren. — Reaktionen der Strychninonsäure und eine Spaltung des Strychninmoleküls. — Über die Darstellung isomerer Strychninsulfosäuren.

H. Leuchs und L. E. Weber, 3. 7. Mitt. ebd. **42**. 770, 3703 (1909). — Reaktionen der Brucinonsäure und eine Spaltung des Brucinmoleküls. — Spaltung der Brucinonsäure und des Brucinolons.

H. Leuchs und W. Geiger, 6. 13. Mitt. ebd. **42**. 3067 (1909). — **44**. 3049 (1911). — Über die Gewinnung von Brucinsulfosäuren und die Ursache der Brucin-Salpetersäure-Reaktion. — Über die Isolierung einer 4. Brucinsulfosäure.

H. Leuchs und F. Leuchs, 8. Mitt. ebd. **43**. 1042 (1910). — Über farbige isomere Säureverbindungen der Base des Kakothelins.

H. Leuchs und P. Boll, 9. Mitt. ebd. **43**. 2362 (1910). — Derivate der Strychninsulfosäure I. Oxydation des Bromstrychnins.

H. Leuchs und P. Reich, 10. Mitt. ebd. **43**. 2417 (1910). — Reaktionen der Strychninonsäure und des Strychninolons.

H. Leuchs und R. Anderson, 11. 12. Mitt. ebd. **44**. 2136, 3040 (1911). — Zur Kenntnis der Brucin-Salpetersäure-Reaktion und über die Darstellung eines neuen Alkaloids, des Bisapomethylbrucins. — Über Derivate des Bisapomethylbrucins.

H. Leuchs und J. F. Brewster, 14. Mitt. ebd. **45**. 201 (1912). — Über Derivate und Abbauprodukte des Brucinolons und über die Spaltung der Dihydrobrucinonsäure in Isobrucinolon und Glykolsäure.

H. Leuchs und G. Peirce, 15. 16. Mitt. ebd. **45**. 2653, 3412 (1912). — Abbau von Brucin zu „Curbin“. — Über Dihydrobrucinonsäure und Isobrucinolon.

H. Leuchs und J. Wutke, 17. Mitt. ebd. **45**. 3686 (1912). — Isolierung des Hydrats einer 4. Strychninsulfosäure.

H. Leuchs und G. Schwaebel, 18. 22. 23. Mitt. ebd. **46**. 3693 (1913). — **47**. 1552 (1914). — **48**. 1009 (1915). — Über einige nichtsaure Produkte der Strychninoxidation. — Über die Oxydation des Acetylstrychninolons und die Auffindung eines isomeren Strychninolons. — Oxalsäure und eine Aminosäure $C_{17}H_{18}N_2O_4$, als Spaltungsstücke der Strychninolon- α -Säure.

H. Leuchs und H. Rauch, 19. 20. Mitt. ebd. **46**. 3917 (1913). — **47**. 370 (1914). — Über neue Produkte der Brucinoxidation. — Über die Oxydation des Acetylbrucinolons.

H. Leuchs und W. Bendixsohn, 25. Mitt. ebd. **52**. 1443 (1919). — Umlagerung des Strychninolons in isomere Formen.

niedergelegten Erfahrungen suchten Perkin und Robinson (l. c.) mit den übrigen vereint, in einer kühnen Konstruktion des Formelbildes zur Anschauung zu bringen. Diese Formulierung konnte in geistvoller Weise unter anderem auch die Bildung des Strychninolons und Brucinolons (s. unten) erklären, ist bisher aber durch an sich bewundernswerte synthetische Bemühungen des Perkinschen Laboratoriums nicht zu beweisen gewesen. Es ist sogar zweifelhaft, ob im Molekül des Strychnins der von den englischen Forschern ebenfalls als präformiert angenommene Carbazolring als solcher auftritt.

H. Leuchs und D. Ritter, 26. Mitt. ebd. **52**. 1583 (1919). — Über den Abbau von Bromstrychnins und der Dihydrostrychninonsäure und die Bromierung der Strychninspaltungsstücke.

H. Leuchs und W. Hintze, 27. 28. Mitt. ebd. **52**. 2195, 2204 (1919). — Übergang der Methylammoniumsalze aus Brucin und Apomethylbrucin in Chinone. — Über die Umwandlungen und die violette Farbreaktion des Methylkakothelins.

H. Leuchs, E. Hellriegel und H. Heering, 29. Mitt. ebd. **54**. 2177 (1921). — Über die Oxydation des Kryptobrucinolons und seine Darstellung aus Brucinolon b.

H. Leuchs, F. Osterburg und H. Kährn, 30. Mitt. ebd. **55**. 564 (1922). — Umsetzung des Kakothelins.

H. Leuchs und K. Fricker, 32. Mitt. ebd. **55**. 1244 (1922). — Über die Umwandlung der Chinone aus Brucinsulfosäure I.

H. Leuchs, H. Mildbrand und W. R. Leuchs, 33. Mitt. ebd. **55**. 2403 (1922). — Über den Abbau des Kakothelins durch Brom.

H. Leuchs und R. Nitschke, 34. 36. Mitt. ebd. **55**. 3171, 3738 (1922). — Die Darstellung des Isostrychnins. — Über die Darstellung von Methoxy- und Äthoxydihydrostrychninolon, von Strychninolon c und über dessen Oxydation.

H. Leuchs, J. Grüss und H. Heering, 35. Mitt. ebd. **55**. 3729 (1922). — Über Äther des Oxydihydrobrucinolons und die violette Farbreaktion von Nitrochinonen daraus.

H. Leuchs, B. Winkler und W. R. Leuchs, 37. Mitt. ebd. **55**. 3936 (1922). — Über den Abbau des Methylkakothelins und seine violette Farbreaktion mit Natriumbisulfit.

H. Leuchs und W. Zander, 38. Mitt. ebd. **56**. 502 (1923). — Über Umsetzungen der vier isomeren Brucinsulfosäuren.

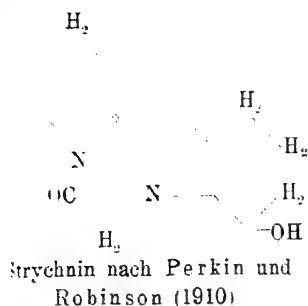
H. Leuchs und W. Hempel, 39. Mitt. ebd. **56**. 1775 (1923). — Über das violette Sulfit aus Kakothelin und andere Derivate davon.

H. Leuchs und W. Gladkorn (und E. Hellriegel), 40. 41. Mitt. ebd. **56**. 1780, 2472 (1923). — Über die Veresterung der Brucinonsäure und ihr verwandter Säuren. — Verschiedene Beobachtungen an Brucinabkömmlingen.

H. Leuchs und C. Taube, 42. 45. Mitt. ebd. **57**. 1092 (1924). — Über die Einwirkung von Halogen auf Kakothelin und verwandte Körper. — Oxydationsversuche mit der Hanssenschen Säure.

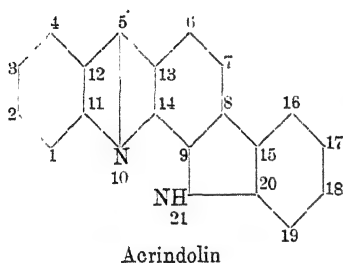
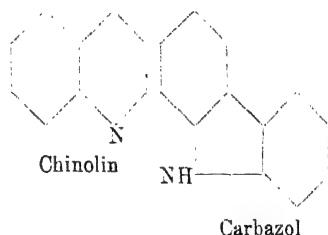
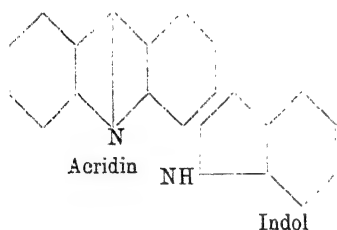
H. Leuchs und S. Kanao, 43. 44. Mitt. ebd. **57**. 1318, 1799 (1924). — Über den Zerfall des Dihydrobrucinonsäureazids. — Versuche mit dem Hydrazon der Brucinonsäure.

H. Leuchs und W. Schmieder, 46. Mitt. ebd. **59**. 276 (1926). — Über den Abbau von Derivaten der Brucinonsäure.

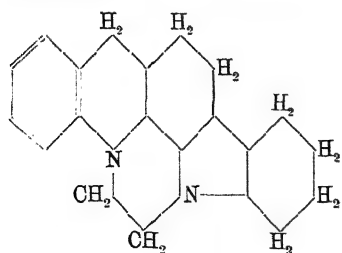


Dieser Formel entsprechend hätte es sich um ein 5-Ringsystem gehandelt, denn jener 6. Ring, dem beide Stickstoffatome angehören, enthält die leicht verseifbare Säureamidgruppe, ist also unbeständig und gehört nicht dem Stammkörper an. Dieser Stammkörper wurde später, als man ein noch im Ringgefüge unverändertes Abbauprodukt des Strychnins, das Dihydrostrychnolin synthetisch nachzuahmen suchte, als

Acrindolin bezeichnet.¹ Dieses Acrindolin kann als ein Kondensationsprodukt von Acridin² und Indol oder von Chinolin und Carbazol angesehen werden.



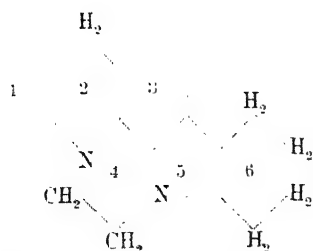
Das Dihydrostrychnolin, $C_{21}H_{28}N_2$, wurde schon von J. Tafel (1892) gewonnen. Die Reduktion von Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, mit Jodwasserstoff und Phosphor führt zunächst zu Desoxystrychnin, $C_{21}H_{26}N_2O$, mit noch erhaltener Säureamidgruppe, dann durch weitere Reduktion mit Natrium und Amylalkohol zu Strychnolin, $C_{21}H_{26}N_2$, schließlich elektrolytisch zu Dihydrostrychnolin, $C_{21}H_{28}N_2$, dem nach der Perkin-Robinsonschen Strychninformel die nebenstehende Konstitution hätte zukommen müssen.



Verbindung als Dihydrostrychnolin, nämlich dem 10,21-Äthano-5,10-

1) G. R. Clemo, W. H. Perkin und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **125**. 1751 (1924).

2) Über Acridinderivate s. S. 436, Rivanol.

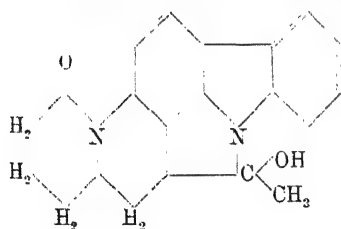


15, 16-17, 18-19, 20-octahydro-acrindolin (Formel nebenstehend). Beim Versuch der elektrolytischen Reduktion dieser Verbindung wurde aber der Ring 4 gesprengt unter Bildung des 21-N-Äthyl-dodecahydroacrindolins. So gelang es nicht, synthetische Verbindungen mit den Abbauprodukten des Strychnins direkt zu ver-

gleichen. Auch eine physiologische Ähnlichkeit konnte nicht nachgewiesen werden, insofern die synthetischen Acrindoline, die von J. A. Gunn und M. H. Mac Keith am Frosche geprüft wurden, keine der Strychninwirkung gleichende Reaktion zeigten. Allerdings können oft geringe Änderungen des molekularen Baues die pharmakologischen Eigenschaften gänzlich verändern. Die englischen Autoren verweisen auf künstliche Acridinderivate, die von Braun¹ beschrieb und die bei ganz ähnlicher Konstitution bald strychninartig, bald aber auch nicht wirkten.

Eine etwas anders konstruierte Strychninformel sucht Oliveri-Mandalà² zu begründen. Ein von Beckurts durch Oxydation von Strychnin erhaltenes Oxystrychnin konnte bei der Nachprüfung (Oxydation mit Ferricyankalium) nicht wiedergefunden werden, woraus auf die Existenz einer tertiären Alkoholgruppe geschlossen wird, deren Um-

lagerung von $-\text{C}-\text{N}<$ in $-\text{CO}-\text{NH}<$
 $\text{HO}-\text{CH}_3$ CH_3



Strychnin nach Oliveri-Mandalà

auch die Umlagerung von Strychnin in Isostrychnin erklären soll. In einem Oxydationsprodukt von N-Oxystrychnin mit Permanganat konnte der Indolkomplex nachgewiesen werden.

Die Bestrebungen für das Strychnin-Molekül ein allen bekannten Umwandlungen gerecht werdendes Strukturbild aufzustellen, scheinen angesichts der völligen Eigenart des zugrundeliegenden Skeletts noch verfrüht gewesen zu sein.

Wir besprechen im folgenden die wichtigsten chemischen Umwandlungsprozesse des Strychnins und Brucins, soweit sie im vorhergehenden noch nicht behandelt wurden, und ihre Deutung, wobei auf die Natur des Stammkörpers nicht eingegangen werden muß.

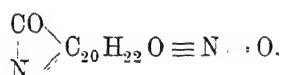
1) J. v. Braun und A. Stuckenschmidt, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 1724 (1923).

2) E. Oliveri-Mandalà, Gazz. chim. ital. **54**. 516 (1924). — E. Oliveri-Mandalà und G. Comella, ebd. **53**. 276, 619 (1923).

Erhitzt man Strychnin mit Baryt oder mit Wasser auf 160-180°, so geht es in das eben erwähnte Isostrychnin über. Durch Erhitzen mit alkoholischem Natron wird unter Aufspaltung der Säureamidgruppe die Strychninsäure gebildet, die aber unter Säurewirkung wieder sich zu Strychnin anhydriert. Man kann daher die Strychninsäure auch nicht direkt verestern, sondern erst nachdem man durch Methylierung das entstandene sekundäre Stickstoffatom zur Säureamidbildung unfähig macht. Hydrolysiert man Strychnin mit Barytwasser bei 140°, dann geht es direkt in die Isostrychninsäure über, die diesen leichten Übergang (zum Isostrychnin) nicht zeigt.

Nach Hanssen¹ soll sowohl aus Strychnin, wie aus Brucin bei der Oxydation die gleiche Säure $C_{15}H_{17}N_2O_2 \cdot COOH$ hervorgehen. Es ist aber wenig wahrscheinlich, daß die Oxydation gerade den widerstandsfähigen Benzolring, der ja die Methoxyle trägt (Chinonbildung!) zuerst betrifft. Hanssen hat übrigens später die in geringer Ausbeute erhaltene Säure nicht mehr zu fassen vermocht und ebensowenig seine Nachprüfer.

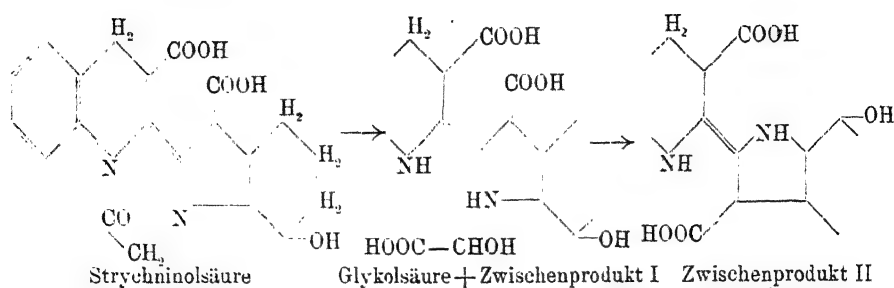
Unter den Oxydationsprodukten ist bemerkenswert das Strychninoxid (Pictet und Mattisson), das bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Strychnin entsteht. Es ist ein Aminoxyd², ein Zeichen, daß auch das 2. Stickstoffatom tertiärer Natur ist:



Durch Oxydation von Strychnin mit Permanganat in Acetonlösung erhielten Leuchs und Mitarbeiter Dihydrostrychninonsäure, mit noch erhaltener Alkoholgruppe, dann Strychninonsäure, die entsprechende Keton-säure, die sich zu einer der eben genannten Alkoholsäure isomeren Verbindung, der Strychninolsäure reduzieren läßt. Mit Alkali wird die Strychninolsäure unter Bildung von Glykolsäure und einer neutralen, Strychninolone genannten Substanz der Formel $C_{19}H_{18}N_2O_3$ gespalten. Die Bildung des Strychninolons ist nach Perkin-Robinson zu interpretieren:

1) A. Hanssen, Ber. d. d. chem. Ges. **20**, 451 (1887) und frühere Arbeiten.

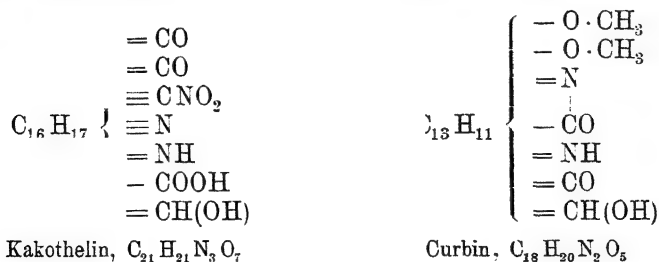
2) Dieses Genalkaloid, nach M. Polonovski Genostrychnin (s. auch S. 391), wird gegen Lähmungen, Asthenie, empfohlen, da es weit weniger giftig als Strychnin ist. 12—20 mg wurden ohne Nebenwirkungen vertragen. Die letale Dosis betrug beim Hund intravenös 20 mg, bei der Ratte 100 mg pro kg Körpergewicht. Siehe M. Polonovski, Compt. rend. soc. biol. **94**, 702 (1926). — Von G. Mossler sind auch Aminperoxyde von Strychnin und Brucin angegeben worden (Monatsh. f. Chem. **31**, 329 (1910)). — Weitere Untersuchungen von G. Mossler betreffen die Einwirkung von Bromcyan auf Strychnin und Brucin (ebd. **31**, 1, 1910) und Methylierungsversuche am Brucin (ebd. **33**, 19, 1912) — Siehe auch Apoth.-Ztg. **24**, 750 (1909).



Ganz ähnliche Oxydationsprodukte liefert auch das Brucin (Dihydrobrucinonsäure, Brucinonsäure, Brucinolsäure, Brucinolon).

Bei der Behandlung des Strychnins mit Salpetersäure erhielt Tafel neben Pikrinsäure eine Säure, die leicht Kohlendioxyd abspaltet und in eine Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_3N(OH)_2 \cdot (NO_2)_2$, Dinitrostrychol, übergeht. Tafel hielt sie für ein Dinitrodioxychinolin. Das Brucin wird, wie oben schon ausgeführt, durch Einwirkung von Salpetersäure in ein Chinon verwandelt. Sein Reduktionsprodukt Bisapomethylbrucin wird durch konzentrierte Salpetersäure in eine Nitroverbindung übergeführt, welche beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure das Kakothelin liefert. Dieses von Tafel zuerst gefundene, von Leuchs und Mitarbeitern näher studierte Produkt, kann auch direkt durch Erwärmen von Brucin mit 5 n-Salpetersäure gewonnen werden. Das Kakothelin ist die Ursache der bekannten Erkennungsreaktion der Salpetersäure.

Ein anderes wohldefiniertes Abbauprodukt des Brucins ist das von Leuchs und Peirce erhaltene Curbin, das entsteht, wenn die acetylierte Brucinolonsäure mit heißer konzentrierter Salzsäure hydrolysiert wird. Außer dem Essigsäurerest wird bei dieser Reaktion auch Malonsäure abgespalten.



Zahlreiche Reduktionsprodukte der natürlichen Alkaloide sowohl, wie auch ihrer Isomeren und der Derivate beider sind vielfach studiert worden.

Durch katalytische Reduktion entsteht erst Di- dann Tetrahydrostrychnin.¹ Tetrahydrostrychnin entsteht auch neben Strychnidin bei der elektrolytischen Reduktion. Strychnidin, $(C_{20}H_{22}NO) \begin{smallmatrix} CH_2 \\ | \\ N \end{smallmatrix}$ entsteht vornehmlich bei höherer Temperatur und zwar durch Abspaltung von einem Molekül Wasser aus dem Tetrahydrostrychnin, $(C_{20}H_{22}NO) \begin{smallmatrix} CH_2OH \\ | \\ NH \end{smallmatrix}$.

Beim Erhitzen von Strychnin mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure und amorphem Phosphor entsteht unter Aufnahme von 6 Wasserstoffatomen und Austritt eines Wassermoleküls das Desoxystrychnin, $C_{21}H_{28}N_2O$. In dieser Verbindung ist die Säureamidgruppe noch erhalten und sie ist auch noch ein Krampfgift. Durch elektrolytische Reduktion geht sie in Dihydrostrychnolin, $C_{21}H_{28}N_2$, über, das keine Wirkung mehr besitzt. Dagegen ist das Strychnidin ein ähnlich dem Strychnin wirkendes Krampfgift, so daß man nicht etwa die physiologische Wirkung der Alkaloide an die unveränderte $=N-CO$ -Gruppe gebunden halten kann.

Brucin gibt ganz analoge Reduktionsprodukte, Tetrahydrobrucin, Brucidin.

Von Strychnin, wie von Brucin sind ferner von Leuchs und Mitarbeitern je 4 Sulfosäuren dargestellt worden. Auch verschiedene Halogen-derivate der natürlichen Alkaloide, wie ihrer Umwandlungsprodukte wurden beschrieben.²

Ein Isomeres des Strychnin ist das von Clemo, Perkin und Robinson (l. c.) gewonnene Normethylstrychnin: Strychninmethylsulfat (Tafel 1890) gibt mit Kalilauge Methylstrychnin, das beim Erhitzen unter vermindertem Druck in Normethylstrychnin übergeht. Mit methylalkoholischem Kali auf 250° erhitzt, entstehen beträchtliche Mengen von Indol und etwas Carbazol.

Die Isomerie zwischen Strychnin und Isostrychnin wird neuerdings (Oxford, Perkin, Robinson, l. c.) nicht auf eine Verschiebung der Doppelbindung, sondern auf eine Umlagerung im Sinne des folgenden Schemas zurückgeführt:

$$\begin{array}{c} \parallel \quad \parallel \\ OC + CH - CO - N = \longrightarrow HO \cdot C - C - CO - N = \end{array}$$

1) A. Skita und H. H. Franck, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 2862 (1911). — A. E. Oxford, W. H. Perkin und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **131**, 2389 (1927). — Über die Reduktionsprodukte von Strychnin und Brucin s. auch G. R. Clemo, W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. **131**, 1589 (1927) und J. M. Gulland, W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. **131**, 1627 (1927).

2) H. Leuchs und Mitarbeiter, l. c. — J. Buraczewski, M. Dziurzewski, T. Nowosielski, Z. Zwijewski, Anz. Akad. Wiss. Krakau, **1909**, A 333, 632. — **1910**, A 154, 352, 355, 363. — **1911**, A 464. — L. Krauze, ebd. **1911**, A 355. — R. Ciusa und G. Scagliarini, Gazz. chim. ital. **41**, II, 48 (1911). — **43**, II, 59 (1913). — **54**, 202 (1924). — Atti R. Accad. Lincei (5) **20**, II, 201 (1911). — **21**, II, 84 (1912). — R. Ciusa und L. Vecchiotti, ebd. (5) **23**, II, 480 (1914).

Es würde somit ein neuer Ring entstehen.

Das Isostrychnin hat curare-ähnliche Wirkung. Auch von der Iso-Reihe sind zahlreiche Derivate beschrieben worden.

Pharmakologie. Das Strychnin gehört mit zu den schwersten und gefürchtetsten alkaloidischen Giften. Letzteres aber hauptsächlich deswegen, weil die abschreckenden Wirkungen großer Dosen viel allgemeiner bekannt sind, als die erwünschten Effekte kleiner Gaben, die zudem sich durch tierexperimentelle Studien nicht restlos bestätigen ließen. Strychnin wurde und wird auch heute noch aus diesem Grunde besonders im deutschen Sprachgebiet wenig therapeutisch verwendet, obwohl eine Anzahl namhafter Kliniker wie Naunyn¹, E. Neißer-Stettin² u. a.³ sich für eine vermehrte Heranziehung des Strychnins eingesetzt haben unter Hinweis auf eigene Erfahrungen, wie das Beispiel der Amerikaner, Engländer und Franzosen. Näheres wird unter Therapie zu sagen sein. Für die Wertschätzung der therapeutischen Eigenschaften des Strychnins in manchen Ländern genüge vorläufig der Hinweis auf die verbreitete Anwendung während des Weltkriegs auf Seite der Entente, besonders Frankreichs, zur Behandlung des Verwundungsschockes, ferner auf eine amerikanische Statistik aus dem Jahre 1913. Danach ist Strychnin bzw. Strychnos nux vomica das am öftesten verschriebene Medikament gewesen. In 117 000 Rezepten war Strychnin oder Nux vomica in 6,7 % der Fälle vertreten, Opium, Morphin, Codein zusammen dagegen nur in 6,4 %, Chinin in 4 %, Caffein gar nur in 1,7 %.⁴

Strychnin ist in erster Linie durch seine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem charakterisiert, besonders durch die exzessive Empfindlichkeitssteigerung der Reflexsphäre des Rückenmarks. Das Resultat dieser Erregbarkeitssteigerung ist der Starrkrampf oder Tetanus der Skelettmuskulatur. Dieser Tetanus⁵, besonders am Frosch leicht reproduzierbar (s. a. biolog. Nachweis), ist einer der grundlegenden Versuche der experimentellen Pharmakologie. Infolge der Hautatmung können Frösche aber bei nicht zu hohen Dosen nach allmählicher Ausscheidung des Giftes davonkommen, während höhere Tiere und der Mensch qualvoll zugrunde gehen; der Krampf der Atemmuskulatur verunmöglicht

1) B. Naunyn, Ges. Abhandl. 1909. II.

2) E. Neißer, Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 45.

3) s. auch Frey, ebd. 1919, Nr. 7. — F. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1919, Nr. 7.

4) Nach einer Zusammenstellung von Hellberg, s. Chem.-Zeitg. 1913, S. 227.

5) Ähnliche tetanische Wirkungen rufen außer dem Toxin der Tetanusbazillen auch einige Alkaloide hervor, so das Nebenalkaloid des Strychnins, das Brucin, das Nebenalkaloid des Morphin, das Thebain, in geringerem Grade auch das Codein, ferner das Gelsemin, Laurotetanin. Eine gewisse Erregbarkeitssteigerung des Rückenmarks mit Auslösung tetanischer Krämpfe ist übrigens schon dem Ammoniak, der Grundsubstanz aller organischer Basen eigen (s. S. 38).

die Sauerstoffzufuhr, bei gleichzeitiger Erhaltung der Besinnung oder sogar durch die Erregung des Gehirns gesteigertem Bewußtsein, das nur während des Anfalls (Erstickung) getrübt ist.

Die akute Strychninvergiftung zeigt sich nach Einnahme von mehreren Zentigrammen sehr rasch nach einem kurzen Stadium der Unruhe durch den Tetanus an. Der Körper wird steif, die Wirbelsäule nach hinten konkav gebogen, übermäßig gespannt. Während des tetanischen Anfalls, der nur einzelne Sekunden oder aber 1—2 Minuten andauert, sind die Kiefer zusammengepreßt, die Atmung unterbrochen. Der Zustand ist äußerst schmerzhaft. Der Tod tritt entweder durch Erstickung ein während eines langen Anfalls, wobei die Cyanose die fehlende Sauerstoffversorgung des Blutes erkennen läßt, oder aber durch die sekundär der Erregung folgenden Lähmung lebenswichtiger Zentren der Medulla ¹

Tödlich verlaufende Vergiftungen können beim Menschen schon bei 0,03 g eintreten. Die mittlere letale Dosis beim Erwachsenen beträgt etwa 0,1 g, also ca. 1,4 mg pro kg Körpergewicht. Von der gleichen Größenordnung ist die letale Dosis bei den Versuchstieren der Laboratorien, Kaninchen, Hund, Katze. Die Angaben schwanken aber ziemlich stark, die Dosen sind auch von der Art der Zuführung abhängig. So töten beim Hund per oral etwa 1—1,2 mg pro kg, subcutan schon 0,5 mg, intravenös 0,2—0,3 mg. Viel resistenter sind Vögel, die insbesondere bei per oralen Gaben sehr hohe Dosen vertragen (Hühner bis 100 mg pro kg, subcutan 3—4 mg). Die Widerstandsfähigkeit der Frösche gegen tetanische Gifte im allgemeinen ist sehr groß, gegenüber Strychnin aber wegen der ungleichen Empfindlichkeit in bezug auf die zentrale Paralyse sehr wechselnd (von wenigen mg pro Tier, bis einigen mg pro kg Körpergewicht).

Brucin wirkt nicht nur Tetanus-erregend, sondern auch lähmend auf die Endplatten der motorischen Nerven, ähnlich dem Curare der amerikanischen Strychnosarten. Beim Strychnin ist diese curare-artige Wirkung wenig ausgesprochen, stärker aber beim quaternären Methylstrychnin. Curare wurde als Gegenmittel gegen die Strychninvergiftung empfohlen. Tatsächlich unterdrückt gleichzeitige Anwendung von Curare und Strychnin den Starrkrampf, andererseits addieren sich die Giftwirkungen. Bei gleichzeitiger künstlicher Atmung und intravenöser Infusion von Ringerlösung können mit tödlichen Strychninmengen vergiftete Hunde durch intravenös gegebenes Curare gerettet werden.² Nach Goris und Lachaise³ übt auch das Brucin gegenüber Strychnin eine

1) E. Poulsson, Arch. exp. Path. u. Pharm. 26. 22 (1890).

2) A. O. Shaklee u. S. J. Meltzer, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 39.

3) A. Goris u. L. Lachaise, Compt. rend. de l'acad. 184. 1091 (1927).

Schutzwirkung aus, denn bei Hunden und Meerschweinchen kann die toxische Strychninwirkung durch vorangegangene Brucin-Injektionen antagonistisch beeinflusst werden. Fische sterben in Strychninlösungen früher als in solchen, die auch Brucin enthalten (aus Brechnüssen bereitet). Brucin gilt als im allgemeinen etwa 40mal weniger giftig als Strychnin.¹ Die Empfindlichkeit der verschiedenen Tierklassen ist aber sehr ungleich.

Zur Behandlung der Strychninvergiftung dienen einerseits Antagonisten, wie die Narkotika, andererseits Brech- oder Adsorptionsmittel. Strychnin ist seinerseits ein gutes Antidot bei akuten Vergiftungen durch zentral lähmende Gifte, wie z. B. den Alkohol. Alkoholika, als am leichtesten beschaffbar, können zur Unterdrückung der zu erwartenden Strychninkrämpfe benützt werden. Besser wirken die auch bei der Tetanusbehandlung bewährten Narkotika, wie Chloralhydrat (Klysma) oder Somnifen (intravenös). Bei der Anwendung der Narkotika ist zu beachten, daß eine additive Wirkung zur sekundären zentralen Lähmung durch Strychnin möglich ist. Eine starke Sensibilisierung noch unwirksamer Strychnindosen durch Morphin sah Bachrach² bei Fischen. Apomorphin als Brechmittel oder Magenausspülungen als vorbeugende Maßnahmen sind wichtig.

Tierkohle vermag Strychnin sehr vollkommen zu adsorbieren, weit besser als Morphin oder Atropin.³ Bei Hunden gelang die Rettung, wenn die Tierkohle in 0,5proz. Sodalösung aufgeschwemmt war. Da aber das Strychnin aus dem Adsorbat allmählich resorbiert wird, müssen Abfuhrmittel mitverwendet werden. Bei bereits eingetretenen Krämpfen soll beim Menschen eine Vollnarkose durchgeführt werden, da sonst eine Magenauspumpung nicht durchführbar ist. Bei Tieren ließen sich durch künstliche Atmung, Sauerstoffzufuhr⁴ oder auch Kohlensäure⁵ (Frösche) die Strychninkrämpfe zurückdrängen.

Gegenüber der Strychninvergiftung reagieren die Lebewesen recht verschieden. Ein allgemeines Zellgift ist Strychnin keinesfalls. Bakterien sind sehr ungleich empfindlich, Schimmelpilze werden nicht beeinflusst, Infusorien werden dagegen leicht vergiftet. Manche Weichtiere zeigen erst Krämpfe, dann Lähmungserscheinungen wie die Wirbeltiere. Schnecken und Würmer sind sehr resistent, noch mehr Insekten. So kann die Stubenfliege ohne Schaden strychninhaltigen Milchzucker zu sich nehmen.⁶

1) F. A. Falck, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. **23**. 78 (1875). — E. Bratz, Dissert. Kiel 1901.

2) E. Bachrach, Compt. rend. Soc. de Biol. **97**. 1228 (1927).

3) Leibensohn, Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. **40**. 313 (1927).

4) Osterwald, Arch. exp. Path. u. Pharm. **44**. 451 (1900).

5) M. J. Gramenitzki, ebd. **124**. 90 (1927).

6) J. C. Ruijter de Wildt, Zeitschr. f. Unters. Nahr. u. Genußm. **20**. 519 (1910).

Die ungleiche Empfänglichkeit gegenüber Strychnin ist wohl in erster Linie auf die ungleiche Entwicklungsstufe des Zentralnervensystems zurückzuführen. Auf das Körpergewicht bezogen ist der Mensch daher am empfindlichsten. Bei manchen Säugetieren, insbesondere beim Kaninchen, tritt die tetanische Wirkung zurück. Nach einem kurzen tetanischen Zustand folgt bald vollständige Lähmung mit Atemstillstand.

Strychnin wird im Harn des Menschen und der Tiere zum Teil unverändert wiedergefunden. Offenbar wird der größte Teil des Strychnins im Organismus nicht chemisch verändert. Es konnte wiederholt auch in lange gefaulten Organen noch nachgewiesen werden.¹ Nach Hatcher und Eggleston² findet im Organismus vermutlich durch die Leber eine teilweise Entgiftung statt. Diese Autoren fanden übrigens nur eine geringe Menge Strychnin im Harn wieder und nichts im Kot. Versuche mit Strychnin und verschiedenartigen Stoffen außerhalb des Organismus ließen eine partielle Entgiftung auch im Körper annehmen. In der Hauptsache dürfte es sich hierbei aber um Adsorptionsvorgänge handeln, ähnlich wie es von der Tierkohle bekannt ist. Das Strychnin wird dann nur ganz allmählich in die Blutbahn abgegeben, die Wirkung dadurch herabgesetzt, eine Zersetzung des Strychnins also nur vorgetäuscht.

Die Ausscheidung des Strychnins durch den Harn beginnt sehr schnell, kann aber bei Vergiftungen mit hohen Dosen unterbrochen werden, da von dem einsetzenden Gefäßkrampf auch die Nierenarterien getroffen werden. Nach Hatcher und Eggleston ist nach 48 Stunden alles Strychnin ausgeschieden. Beim Meerschweinchen wurden nur dann Reste von Strychnin im Körper gefunden, wenn der Tod nicht später als drei Stunden nach der letzten Gabe eintrat. Früher ist meist angegeben worden, daß die Ausscheidung des Strychnins sehr langsam erfolge und daß noch mehrere Tage nach der letzten Einnahme Strychnin im Urin gefunden werde. Obwohl diese Angaben zwar auch Widerspruch fanden, wurden sie doch meist für richtig angesehen, weil sie die kumulative Wirkung täglicher Strychningaben verständlich machten.

Kleine Mengen Strychnin werden auch im Speichel, im Schweiß, nach manchen Angaben auch durch den Darm, vermutlich über die Galle, ausgeschieden. Strychnin geht auch in die Milch über, dadurch auf den Säugling; im Mutterleibe auch auf dem Blutwege von der Mutter an die Frucht.

Strychnin wird im allgemeinen leicht resorbiert. Bei Fleischfressern auch von seiten des Magens, während die Magenschleimhaut der Pflanzenfresser das Alkaloid nur langsam durchläßt. Von der Blutbahn aus wird

1) Nach C. Ipsen (Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 974) kann zu weit fortgeschrittene Fäulnis die Auffindung in Leichen verunmöglichen. Der Nachweis soll nach Organen getrennt erfolgen.

2) R. A. Hatcher u. C. Eggleston, Journ. Pharm. exp. Therap. 10. 281 (1917).

es rasch in alle Organe übergeführt. Auch bei der Injektion ins Blut bleibt es dort nur kurze Zeit, häuft sich dann vornehmlich im Rückenmark an (Lovett 1888), begünstigt durch dessen Reichtum an Lipoiden, zu welchen Strychnin größere Affinität besitzt. Die kumulative Wirkung des Strychnins wird nicht nur als eine Zurückhaltung des Giftes gedeutet, sondern auch als eine Summierung der Reize, insofern neue Dosen auf ein noch im Zustand erhöhter Erregbarkeit befindliches Zentralnervensystem stoßen.

Bei dieser Einwirkung auf das Zentralnervensystem ist die starke Erregbarkeitssteigerung stets das Primäre. Die Beeinflussung der Medulla zieht eine Blutdrucksteigerung infolge Erregung des Vaso-konstriktoren-Zentrums nach sich. Auch die Atmung wird verstärkt, die Herztätigkeit durch die Erregung des Vagus-kerns etwas verlangsamt. Dieser Erregung folgt sekundär eine Lähmung, bei hohen Dosen übrigens so schnell, daß der Tetanus sich kaum ausbildet oder aber, wie beim Menschen, der Tod durch zentrale Lähmung während der Krämpfe eintritt.

Sehr genau sind die Erscheinungen der erhöhten Reflexempfindlichkeit (Tetanus) beim Frosch studiert. Nach der subcutanen Injektion von ca. 0.05 mg Strychnin beginnt nach etwa einer Viertelstunde ein Zustand, bei welchem die leiseste Berührung oder bloße Licht- bzw. Gehörreize, geringe Erschütterungen genügen, um die Tiere in Starrkrampf verfallen zu lassen. Dabei gehen alle Skelettmuskeln in den Zustand tonischer Kontraktion über. Es handelt sich dabei um äußerst rasch aufeinander folgende Kontraktionen, die aber den Eindruck einer einzigen, zur völligen Starre führenden erwecken. Der Frosch wird steif und bretthart. Beim männlichen Tiere sind nur die Hinterbeine ausgestreckt, die Vorderbeine dagegen unter der Brust gekreuzt, da deren Beugemuskeln stärker entwickelt sind als die Streckmuskeln. Von der freigelegten Muskulatur aus werden die Krämpfe nicht ausgelöst. Es handelt sich also um einen durch Nervenleitung vermittelten Vorgang. Da auch der decapitierte Frosch in Starrkrampf verfällt, so kann das Großhirn nicht mitbeteiligt sein. Der Tetanus geht tatsächlich vom Rückenmark aus, was man auch dadurch zeigen kann, daß nach der Entfernung desselben die Krämpfe wegfallen. Die Krämpfe werden auch verunmöglicht, wenn man die sensiblen Nerven durchschneidet, die den Reiz nach den hinteren Wurzeln des Rückenmarks leiten (H. Meyer 1846).¹

Die Steigerung der Empfindlichkeit betrifft den gesamten Reflexapparat, also nicht nur die sensiblen, sondern auch die motorischen (vorderen) Spinalnerven und das Rückenmark selbst. Das Wesen der

1) Daß auch von cocainisierten Hautstellen aus der Reiz nicht fortgeleitet wird, von einem mit Cocain bepinselten Froschbein aus also kein Tetanus hervorgerufen werden kann, ist schon S. 323 erwähnt worden.

Strychninwirkung wird in der Aufhebung aller natürlichen Hemmungen in den Funktionen des Reflexapparates erblickt.

Zu den zentralen Wirkungen des Strychnins sind auch jene zu rechnen, die eine Verschärfung der Sinnesfunktionen zur Folge haben. Am bemerkenswertesten ist die durch die Erregbarkeitssteigerung der Netzhaut des Auges (die als dem Gehirn zugehörig betrachtet wird) bewirkte Erweiterung des Gesichtsfeldes, Verbesserung der Unterscheidung von Helligkeitswerten, von Farbenunterschieden, Erweiterung der Farbenskala des Spektrums (Dreser 1894, Filehne 1901). Die Beziehungen des Strychnins zum Auge sind zuerst von A. v. Hippel 1873 näher beschrieben worden, doch hat man schon frühzeitig Strychnin bei Augenkrankheiten in England und Frankreich verwendet und die erhöhte Lichtempfindlichkeit bei Vergiftungen konstatiert. Die Verbesserungen an den Funktionen des Auges sind aber nur vorübergehender Art. Bei Opticus-Atrophie, wo das Gesichtsfeld immer kleiner wird, kann daher mit der Strychninverabreichung kein dauernder Nutzen gestiftet werden. Von Schlaginweit¹ sind neuerdings alle diese behaupteten Verbesserungen der Sehschärfe, des Gesichtsfeldes usw. in Abrede gestellt worden. Auch die Wirkung auf andere Sinne soll bei einwandfreier Versuchsanordnung nicht nachzuweisen sein. Diese wiederholt beschriebenen Beeinflussungen beziehen sich auf die Verschärfung des Gehörs, des Hautgefühls, Verfeinerung des Geschmacks. Die Behauptung, daß nach Strychnineinnahme übelriechende Substanzen angenehm empfunden werden, ist unzutreffend. Alle diese Erscheinungen wurden mit der erhöhten Empfindlichkeit des Gehirns zu erklären gesucht.

Zu den zentralen Wirkungen des Strychnin gehört ferner die Einwirkung auf die Medulla, und zwar zeigt sich dies als erstes Symptom bei Vergiftungen durch die beschleunigte Atmung an. In Gaben, die noch keinen Tetanus erzeugen, kann die durch Morphin herabgesetzte Respiration infolge Beeinflussung des Atemzentrum verbessert werden (Biberfeld 1904). Der Grundumsatz wird durch Strychnin gesteigert, der Respirationsquotient erhöht.²

Strychnin bewirkt Blutdrucksteigerung, und zwar geschieht dies durch die Erregung des Vasomotorenzentrums, wodurch eine Verengung der Gefäße entsteht (Gefäßkrampf, „Tetanus der Gefäßmuskeln“). Bei der Strychninvergiftung ist ein starker Anstieg des Blutdrucks zuerst von Sigm. Mayer (1871) nachgewiesen, beim Tetananfall schon 1863 von R. Richter beobachtet worden. Gleichzeitig mit der Reizung des Gefäßnervenzentrums wird auch jenes des Vagus gereizt, wodurch, also ähnlich wie man es von der Digitalis kennt, Pulsverlangsamung eintritt.

1) E. Schlaginweit, Arch. exp. Path. u. Pharm. **95**. 104 (1922).

2) R. Schoen u. N. Kaubisch, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **150**. 251 (1926).

Wie man seit Bernstein (1867) weiß, hat erhöhter Blutdruck an sich Reizung des Vaguszentrums im Gefolge. Bei jungen Tieren hat indessen die Durchschneidung des Halsmarks keinen völligen Ausfall der Blutdrucksteigerung zur Folge. Man hat daraus geschlossen, daß Nebenzentren des Gefäßsystems sich auch im Rückenmark befinden müssen (Schlesinger 1873).

Die Gefäßverengung trifft nicht alle Gefäßgebiete. Verengert werden die Blutgefäße im Gebiete des Splanchnicus, vorübergehend auch recht stark jene der Nieren. Damit dürfte die Empfehlung des Strychnins zur Eindämmung der Harnflut beim Diabetes insipidus zusammenhängen. Da die Erregung des Vasomotorenzentrums schon in therapeutischen Dosen erfolgt, ehe tetanische Erscheinungen auftreten, wird diese Eigenschaft des Strychnins vielfach praktisch ausgenützt. Strychnin ist daher ein gutes Schutzmittel gegen den nach Operationen zu befürchtenden Kollaps und kann mit Vorteil zur Verbesserung des Kreislaufs bei narkotisierten, z. B. alkoholvergifteten Personen Verwendung finden.¹

Auch als Herzmittel spielt das Strychnin, insbesondere in der französischen medizinischen Literatur eine ziemlich große Rolle. Die klinischen Erfahrungen lassen sich aber durch die pharmakologischen Ergebnisse bisher wenig stützen. Eine deutliche Herzwirkung hat man in therapeutischen Gaben nicht festgestellt. Hohe Dosen wirken auf das Herz lähmend. Nach Burridge² ist nur bei Anwendung der gewöhnlichen Ringerlösung Strychnin auf das isolierte Froschherz ohne Wirkung; Ringerlösungen dagegen, die nur 0,0025—0,005% Calciumchlorid enthalten, gestatten eine deutliche stimulierende Wirkung auszulösen. Eine tonisierende Wirkung des Strychnin auf den Herzmuskel geht auch aus den Versuchen von Cameron³ hervor. Mitunter kann Strychnin die Herzaktion tonisieren wo selbst Digitalis wirkungslos blieb. Neißer (l. c.) sah keine nennenswerte Wirkung bei einfachen Herzfehlern, wohl aber wenn sich im Verlaufe solcher Leiden beginnende Atemlähmung zeigt (Cheyne-Stockes), Kohlensäurevergiftung oder kollapsähnliche Zustände. Gute Resultate hatte der gleiche Autor auch bei Adam-Stockeschem Symptom, bei degenerativer Myocardiose.

Von Wenckebach⁴ ist Strychnin warm empfohlen worden wegen der schon in kleinen Gaben von 2 mg täglich beobachteten guten Beeinflussung der Extrasystolie. Eine Erklärung dieser Erscheinung ist schwierig.

1) Über die Gefäßwirkung der Krampfgifte Strychnin, Pikrotoxin und das Salamandergift Samandarin s. O. Geßner, Arch. exp. path. u. Pharm. **129**. 261 (1928).

2) W. Burridge, Arch. intern. Pharmac. et de Thérap. **34**. 105 (1928).

3) Cameron, Diseases of the heart. 1910.

4) K. F. Wenckebach, Die unregelmäßige Herzthätigkeit. 1914.

Wiederholt ist auch eine Beeinflussung der Blutzusammensetzung durch Strychnin behauptet worden. Beim normalen Kaninchen soll chronische Strychninvergiftung die roten Blutkörperchen um 35% vermindern.¹ Nach Altschuller² erzeugt Strychnin in gewissen Dosen beim Menschen eine bestimmte, wenn auch mäßige Linksverschiebung des neutrophilen Blutbilds (Kernverschiebung nach Arneth). Die Einwirkung des Strychnins auf den Stoffwechsel soll über das Zentralnervensystem erfolgen. Strychnin erzeugt Hyperglykämie und Glykosurie (Strychnindiabetes des Frosches). Nicht bestätigt sind die Behauptungen von Marel aus den 90iger Jahren, der schwere morphologische Veränderungen des weißen Blutbilds bei den tödlich verlaufenen Strychninvergiftungen gesehen haben wollte, ferner die von Harley (1856) und von Radziwillowicz (1888), die eine Beeinflussung der Blutgaszusammensetzung durch Strychnin behaupteten. Nach G. Anton³ ist bei Anwendung von sterilem Blut eine Einwirkung der Brechnußalkaloide nicht zu bemerken. Die früheren Angaben waren offenbar durch die antibakteriellen Eigenschaften der Alkaloide bedingt.

Es liegt auch kein Grund vor, eine geheimnisvolle Wirkung des Strychnins auf die respiratorische Funktion des Blutes anzunehmen. Strychnin sollte in vitro die Aufnahme von Sauerstoff und Kohlensäure durch das Kaninchenblut hemmen.⁴

Strychnin wird häufig in vorsichtiger Dosierung als Bestandteil tonischer Medikamente verwendet. Zum Teil ist dies auch mit der Tonisierung der Magen- und Darmbewegungen begründbar. Auch die Magensaftsekretion wird angeregt.⁵ Die Anwendung als Aphrodisiakum, besonders gemeinsam mit anderen Mitteln wie Yohimbin, dürfte auf die Beobachtung von Erektionen nach Strychningebrauch zurückzuführen sein.

Damit und mit früheren Bemerkungen sind schon eine Reihe therapeutischer Anwendungen erwähnt. Früher wurde Strychnin besonders gegen Lähmungen öfters versucht. Die unzweifelhaften Besserungen, die zu erzielen waren, genügten aber den Ärzten oft nicht; man suchte durch hohe Dosierungen zu erwingen, was der Natur der Sache nach unmöglich war, kam in die toxischen Dosen und brachte durch die beobachteten Vergiftungen die Methode in Mißkredit. Neuerdings ist auch in Deutschland die Furcht vor kumulativen Wirkungen des Strychnins

1) E. Annau und J. Hergloz, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **61**. 114 (1928).

2) G. Altschuller, ebd. **59**. 182 (1928).

3) G. Anton, *Arch. exp. Path. u. Pharm.* **130**. 242 (1928).

4) J. Micko und Th. Pala, ebd. **119**. 273 (1927). — Siehe dagegen auch W. Ludwig und H. Ebster, ebd. **126**. 245 (1927).

5) G. Hayem, *Leçons de Thérap.* **1893**, IV. 438. — Über die Tonisierung der Magenbewegungen siehe Paderi, *La Thérap. mod.* **1892**. — A. Berti, F. Urban und M. Manara, *Arch. Farmac. speriment.* **24**. 361 (1917). — **25**. 240 (1918).

stärker gewichen. Man empfiehlt es z. B. noch bei Lähmungen infolge chronischer Bleivergiftung, bei diphtherischen Lähmungen. Nach Neißer vertragen selbst 3—4jährige Kinder hier während Wochen dreimal täglich 1 mg Strychnin. Bei schweren diphtherischen Lähmungen Erwachsener gab Neißer subcutan dreimal 3 mg täglich und sah gute Erfolge, insofern beginnende Anzeichen von Herz- und Atemlähmung zurückgingen.

Die Hauptindikationen der Strychninverschreibung sind heute die akute Kreislaufschwäche, Kollapsgefahr, besonders nach Operationen, bei Verwundungsschock, Typhus, Grippe-Pneumonie. Subcutane Injektion ist hier überall der peroralen Verabreichung vorzuziehen. Nach Schiffner¹ steht aber auch intravenösen Zuführungen nichts im Wege. Die intralumbale Injektion wurde schon von Jonescu bei der hohen Rückenmarks-Anästhesie versucht, um damit die atemlähmenden Wirkungen von Novocain auszuschalten. Neißer versuchte die intralumbale Zuführung auch bei der Heine-Medinschen Krankheit, sobald sich Lähmungen zeigten.

Schiffner gibt täglich meist 3—4 mg, in manchen Fällen auch bis 6—9 mg. Bei diesen Dosen haben auch andere Autoren auch bei längerer Verabreichung keine Anzeichen von Vergiftungen wie Trismus, Steifigkeit der Beine usw. gesehen. Neißer gibt bei nervösen Erschöpfungszuständen erst dreimal 1 mg täglich, später dreimal 2 mg, schließlich dreimal 3 mg und läßt nach 2—3wöchentlichem Gebrauch 6 Tage lang aussetzen. Hartenberg² ist noch höher gegangen, bis über 10 mg täglich, ohne den ersten Symptomen der Intoxikation, wie Gliederziehen, wesentliche Beachtung zu schenken. Nach Neißer ist Strychnin ganz besonders für die Bekämpfung der Neurasthenie geeignet, da es neben der schon bekannten Tonisierung der Gefäß- und Nervenzentren, der Erhöhung der Sinnesschärfe noch die weniger bekannte Eigenschaft der Beseitigung von Schmerz- und Unlustempfindungen besitzt. Diese wird durch die verschiedene Reaktion der perceptorischen Zentren auf Strychnin erklärt, in der Weise, daß gerade die hier in Betracht kommenden Zentren von vornherein der lähmenden Wirkung des Alkaloids unterliegen. Diese analgetisch-euphorisierende Wirkung macht Strychnin auch zur Behandlung der Tuberkulose geeignet (Bräuning, cit. von Neißer), bei Morphinentziehungskuren, wofür es schon von Jaksch zur Vermeidung von Kollaps empfohlen worden war.

Bei der Pneumonie, sowohl bei der krupösen, wie der Grippe-Pneumonie ist Strychnin nicht nur als Vasomotorenmittel, sondern auch

1) O. Schiffner, Mediz. Klinik **1919**, S. 973. — Siehe auch N. Jagić, Wien. med. Wochenschr. **1919**, Nr. 23.

2) Hartenberg, La Presse medic. **1913**, Nr. 8, 21.

wegen der günstigen Wirkung auf die Atmung von Vorteil. Dabei wirkt es lindernd auf schmerzhafte Dyspnoe. Diese Anwendung des Strychnins in der Pneumonie soll in Amerika allgemein sein. Treupel und Kayser-Petersen¹ empfehlen für die Rekonvaleszenz Kombinationen von Strychnin mit Digitalis und Chinin in Pillen oder mit Eisen und Chinin. Die Klinik Jagić hatte während der Grippezeit 1918/1919 eine Mortalität von nur 4,3% der Pneumonien bei mit Strychnin behandelten Fällen, gegenüber 10,4% bei der Behandlung mit Digitalis und Campher. Neißer gab Strychnin bei allen Typhusfällen, konnte so zwar nicht alle Patienten retten, immerhin die gefürchteten Kollapse vollständig vermeiden. Er regt Versuche an zur gleichzeitigen Verwendung von Strychnin mit Pyramidon, das allein gegeben die Kollapsgefahr erhöht.

Prophylaktisch wird Strychnin auch vor Operationen empfohlen. Es lassen sich bei 3—4tägiger Vorbehandlung die durch Chloroform bedingten Blutdrucksenkungen vermeiden. Strychnin ist ein ausgesprochener Antagonist, damit auch Antidot bei Vergiftungen mit Chloroform und Chloral, Cocain², Haschisch. Es ist der wesentliche Bestandteil des von Aug. Müller angegebenen Mittels gegen Schlangengift. Auch bei akuten Alkoholvergiftungen werden sehr gute Erfahrungen berichtet. Man kann hier auch durch intravenöse Injektionen sehr schnelle Hilfe bringen. Gegen den chronischen Alkoholismus wurde Strychnin vielfach in der französischen, russischen und englischen Literatur empfohlen. Ein spezifisches Gegenmittel kann es wohl nicht sein. Auch für die Anwendung in der Ophthalmologie (s. oben) ist kaum ein dauernder Nutzen zu erwarten. Bei der Enuresis der Kinder, für welche Strychnin empfohlen wurde, wirkt es wahrscheinlich nur, wenn sie durch die Schaffheit der Schließmuskulatur der Blase bedingt ist.

Ungeklärt sind die günstigen Erfolge von Spenser bei Jodismus, die Neißer in einigen Fällen bestätigen konnte, unsicher die Resultate bei Kachexien, wie jenen bei Basedow und Diabetes.

Die Curare-Alkaloide der südamerikanischen Strychnosarten können hier nicht als „chemisch näher bekannte Basen“ angeschlossen werden, da die chemische Untersuchung der in den verschiedenen Handelsformen vorkommenden Alkaloide keine wesentlichen Fortschritte gemacht hat und nicht einmal sicher steht, ob es sich um Derivate des Chinolins handelt. Vor kurzem fand E. Späth mit seinen Mitarbeitern³, daß das in Bambusröhren verpackte sogenannte Tubocurare, in welchem seinerzeit R. Böhm⁴ unter anderem das kristallisierende Curin aufgefunden hatte,

1) Treupel und Kayser-Petersen, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 686.

2) J. D. Macfie, Brit. Med. Journ. 1928, S. 715.

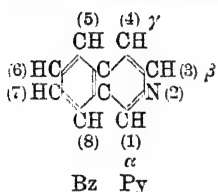
3) E. Späth, W. Leithe und Fr. Landeck, Ber. d. d. chem. Ges. 61. 1698 (1928).

4) R. Böhm, Arch. d. Pharm. 235. 660 (1897).

offenbar gar nicht (oder nicht allein) von Strychnosarten gewonnen wird. Dieses Curin hätte nach Böhm einen methoxylierten Chinolinkern enthalten sollen. Es stellte sich indessen heraus, daß Curin identisch ist mit dem l-Bebeerin, einem der Alkaloide der Pareirawurzel, und damit der Gruppe der Isochinolinderivate (s. d.) zuzuzählen ist.

8. Isochinolin-Gruppe

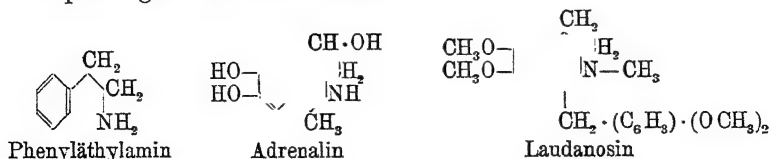
Vom Isochinolin und seinen Beziehungen zu den aromatischen Eiweißspaltungsprodukten war schon S. 20 und 156 die Rede. Das 1885 von Hoogewerff und van Dorp im Steinkohlenteer neben Chinolin nachgewiesene Isochinolin bildet eine dem Chinolin in den physikalischen Eigenschaften ähnliche Flüssigkeit, die aber leicht in Tafelform zur Kristallisation gebracht werden kann; F. = 24—25°. An der Luft zerfließt es leicht unter Wasseraufnahme. Siedet bei 240°. Erinnert im



Geruch eher an Benzaldehyd als an Chinolin. Die Konstitution ist noch im Entdeckungsjahre von Hoogewerff und van Dorp ermittelt worden. Im chemischen Verhalten treten größere Unterschiede gegenüber den Chinolinderivaten besonders bei den Reduktionsprodukten auf. Eine große

Anzahl von Isochinolinalkaloiden sind in Wahrheit Abkömmlinge des Tetrahydroisochinolins. Die Beziehungen der Isochinolinverbindungen zu den Alkaloiden wurden zum ersten Male aufgedeckt, als G. Goldschmiedt¹ das Papaverin als Isochinolinderivat erkannte. Aber die meisten Nebenbasen im Opium sind Tetrahydroisochinolone, die den aliphatischen Basen bzw. aliphatischen Aminen mit aromatischem Kern, wie auch dem pharmakologisch interessanten β -Tetrahydronaphthylamin (s. S. 133) chemisch und physiologisch nahestehen.

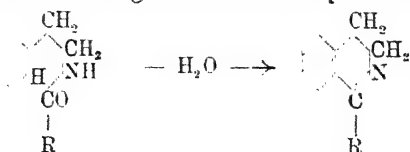
Die folgenden Verbindungen haben den Rest des Phenyläthylamins gemeinsam, der sowohl in der Gruppe der sympathicomimetischen Amine (Tyramin — Ephedrin — Adrenalin), wie in der Gruppe der heterocyklischen Pflanzenalkaloide auf eine ähnliche Genese aus aromatischen Eiweißspaltungsstücken hindeutet:



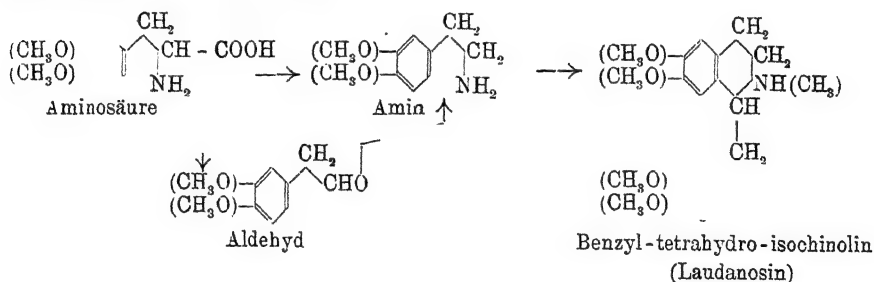
Es ist deshalb auch unter den verschiedenen synthetischen Prozessen, die von Benzolderivaten zu Isochinolinverbindungen führen, jene

1) G. Goldschmiedt, *Monatsh. f. Chem.* **9**, 342 (1888).

Umwandlung von besonderem Interesse, die Säurederivate des β -Phenyl-äthylamins unter Wasserbildung zunächst in Dihydroisochinoline überführt:¹



Die Anhaloniumalkaloide und einige wenige weitere natürliche Pflanzenbasen gehören dieser Gruppe, die wir als „einfach konstituierte Isochinolinalkaloide“ bezeichnen können, an. Die Großzahl der übrigen Isochinolinalkaloide leiten sich aber vom Benzylisochinolin ab und sind Äther von hydrierten oder nicht hydrierten Benzylisochinolinabkömmlingen oder aber offenbar durch weitere Umbauprozesse mehr oder weniger eigentümlich, zu Phenanthren-, Diisochinolinabkömmlingen usw. umgestaltete Alkaloide. Wie man sich etwa die Bildung des eben genannten Laudanosins aus einer einzigen Aminosäure² nach im einzelnen bekannten natürlichen Prozessen vorstellen kann, ist ausführlicher schon demonstriert worden.³ Wie vorausgesehen wurde, lassen sich auch Amine und Aldehyde im Sinne der Reaktion von Bischler und Napieralski kondensieren und man gelangt so, wenn Amin und Aldehyd durch den Abbau der gleichen Aminosäure entstehen, von dieser direkt zum entsprechenden Tetrahydro-benzylisochinolin. Solche Synthesen sind auch tatsächlich realisiert worden.⁴



Von Umwandlungsprodukten des Isochinolins ist die bei der Oxydation entstehende Cinchomeronsäure, die auch aus Chinolinderivaten entstehen kann, schon S. 398 genannt worden. Bei der Oxydation mit Permanganat in saurer Lösung entsteht neben Cinchomeronsäure auch Phthalsäure. Es werden also beide Ringe, der Benzol- (Bz), wie der

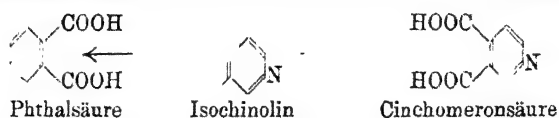
1) Bischler und Napieralski, Ber. d. d. chem. Ges. **26**. 1903 (1893). — Decker und Kropp, ebd. **42**. 2075 (1909). — A. Pictet und Kay, ebd. **42**. 1973 (1909).

2) Siehe auch die Bemerkungen S. 347 über die Bildung von Nicotin, Thyroxin und jene über Rutaecarpin S. 382, Nor-Evodiamin S. 383.

3) Siehe 1. Auflage S. 307 (1910). — G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. S. 77 (1912).

4) A. Pictet u. Th. Spengler, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 2030 (1911). — A. Pictet und A. Gams, ebd. **44**. 2036 (1911).

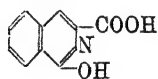
Pyridinring (Py) in ähnlicher Weise angegriffen. Die Konstitutionsformel für das Isochinolin findet durch diese Befunde eine Begründung:



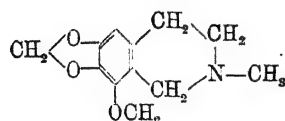
Pharmakologisch ist das Isochinolin dem Chinolin recht ähnlich, aber giftiger. Nach Biberfeld¹ sind schon 0,15 g pro kg Kaninchen tödlich. Es wirkt hauptsächlich zentral lähmend, wenig dagegen auf die motorischen Nervenendigungen. In höheren Dosen wird die Atmung und der Blutkreislauf geschädigt. Ähnlich wie Pyridin und Chinolin wird Isochinolin im Organismus von Hunden und Hühnern in die methylierte quaternäre Base umgewandelt², die wie alle diese Basen curareartig lähmend wirkt.³ Diese Methylierung findet aber nur in geringem Ausmaße statt und ist am Kaninchen überhaupt nicht mit Sicherheit nachweisbar.⁴

Einfach konstituierte Isochinolin-Alkaloide

Eine Verbindung dieser Art fand Beattie (1908) neben der schon genannten Methylchinolincarbonensäure (s. S. 395) in abnormalen Pflanzen von *Sydesmon thalictroides*, nämlich die α -Oxyisochinolin- β -carbonensäure, $C_{10}H_7NO_3$. In normalen Pflanzen treten diese eigenartigen Verbindungen nicht auf. In den erkrankten Pflanzen hingegen machten sie ca. 20 % der Trockensubstanz aus. Glänzende weiße Nadeln. F. 320°. In der Pflanze ist die Säure als Methyl- und Äthylester vorhanden. Beim Erhitzen im Wasserstoffstrom entsteht unter Kohlensäureverlust 1-Oxyisochinolin, bei der Zinkstaubdestillation Isochinolin.



Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$, ist auch ein verhältnismäßig einfach konstituiertes Isochinolinderivat. Es ist ein Spaltungsprodukt des Narcotins, findet sich aber nach Hesse auch frei bzw. als Salz im Opium. Prismen. F. 55°. Inaktiv.



Einfache Isochinolinderivate von pharmakologisch-therapeutischem Interesse sind auch die beim Abbau von Hydrastin und Narcotin entstehenden Basen Hydrastinin und Cotarnin. Sehr nahe verwandt diesen Verbindungen erwiesen sich mehrere Alkaloide von *Anhalonium*-arten.

1) J. Biberfeld, *Ergebnisse der Physiol.* **17**. 47 (1919). — R. Stockmann, *Journ. of Physiol.* **15**. 245 (1894).

2) M. Takahashi, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **169**. 297 (1927).

3) Santesson, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **35**. 23 (1895).

4) Über die Wirkung von Isochinolinverbindungen s. a. P. P. Laidlaw, *Biochem. Journ.* **5**. 243 (1910).

Anhaloniumalkaloide (Cactaceae)

Über das Anhalin, $C_{10}H_{15}NO$, von Anhalonium fissuratum s. Hordenin S. 124.

Über Mezcalin s. S. 136. Neben Mezcalin wurden in den „Mescal Buttons“ von Anhalonium Lewinii noch gefunden:

Anhalamin, $C_{11}H_{15}NO_3$, von Kauder¹ isoliert, bildet mikroskopische Nadelchen, F. 187 — 188°. In heißem Wasser löslich, weniger in organischen Solventien. Optisch inaktiv. Sekundäre Base.

Anhalonidin, $C_{12}H_{17}NO_3$, (A. Heffter 1896), ist ebenfalls eine sekundäre Base und das nächst höhere Homologe des Anhalamins. Kristalle; F. 154°. Leicht löslich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion.

Anhalonin, $C_{12}H_{15}NO_3$, (L. Lewin 1895), Nadeln, F. 85°. Kommt auch in Anhalonium Jourdanianum vor. Sekundäre Base, enthält keine freie Hydroxylgruppe. Linksdrehend. Löslich in Wasser, Alkohol und Äther. Chlorhydrat $[\alpha]_D^{17} = -41,9^\circ$.

Lophophorin, $C_{13}H_{17}NO_3$, 1896 von Heffter in der gleichen Droge gefunden. Die Stammpflanze heißt auch Lophophora Lewinii. In Wasser unlösliches, in organischen Lösungsmitteln leicht lösliches Öl. Optisch aktiv. Es ist der N-Methyläther des Anhalonins. Chlorhydrat $[\alpha]_D^{17} = -9,5^\circ$.

Pellotin, $C_{13}H_{19}NO_3$, kommt in reichlicher Menge (3,5%) in Anhalonium Williamsii vor und wird auch in den „Mescal-Buttons“ gefunden, da nach Ansicht Heffters, der das Alkaloid 1894 entdeckte, diese Droge stets mit Anh. Williamsii vermischt sein dürfte. Kristallisiert in Tafeln, die bei 111° schmelzen. Kaum löslich in Wasser, leicht in organischen Lösungsmitteln. Sehr bitter. Es ist der N-Methyläther des Anhalonidins. Beide Basen enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Die untersuchten Präparate waren aber offenbar racemisiert.

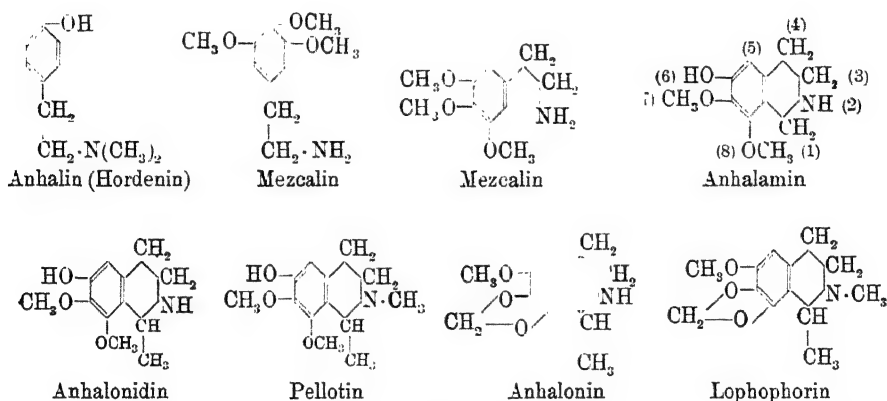
Der Name Pellotin stammt von „Pellote“ einem narkotischen Getränk der Mexikaner, das hauptsächlich von Anhalonium Williamsii bereitet wird, aber auch aus „Mescal Buttons“. Nach K. Schumann² sollten die drei Anhaloniumspezies A. Lewinii, A. Williamsii und A. Jourdanianum zu einer Art zusammengezogen werden, die Anhalonium oder Echinocactus Williamsii zu bezeichnen wäre. Anhalonium (oder Mamillaria) fissuratum scheint etwas weiter im natürlichen System zu stehen, womit gut übereinstimmen würde, daß die Alkaloide der drei erstgenannten Arten ganz nahe verwandte Äther von Trioxyphenolen darstellen, während A. fissuratum nur das Monooxyphenol (Anhalin) enthält.

1) E. Kauder, Arch. d. Pharm. **237**. 190 (1899). — Frühere Literat.: L. Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**. 401 (1888). — **34**. 374 (1894). — A. Heffter, ebd. **34**. 82 (1894). — **36**. 65 (1895). — **40**. 385 (1898). — Ber. d. d. chem. Ges. **27**. 2975 (1894). — **29**. 216 (1896). — **31**. 1193 (1898). — **34**. 3004 (1901). — A. Heffter u. R. Capellmann, ebd. **38**. 3634 (1905).

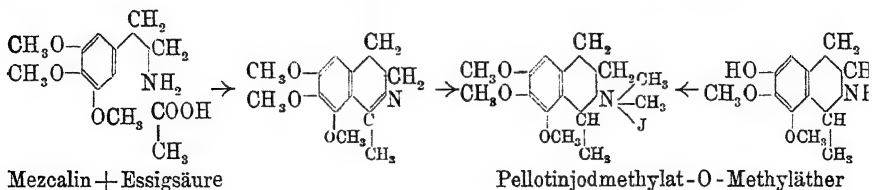
2) K. Schumann, in Engler-Prantl, Natürliche Pflanzenfamilien. 1894.

Über die Gewinnung der Alkaloide aus den „Mescal Buttons“ und deren Trennung siehe Kauder. Nach Heffter enthält die Droge ca. 6% Mezcalin, 5% Anhalonidin, 3% Anhalonin, 0,5% Lophophorin und 0,1% Anhalamin.

Konstitution und Synthesen. Die Aufklärung der Konstitution aller Alkaloide verdankt man E. Späth und dessen Mitarbeitern.¹ Früher war nur bekannt, daß das Mezcalin ein Trimethoxyphenylderivat eines aliphatischenamins sei, während die Nebenbasen zum Teil wenigstens heterocyklisch gebaut seien, wie z. B. das Anhalonidin. E. Späth klärte zuerst die Konstitution von Mezcalin und Anhalin auf und zeigte dann die nahe Verwandtschaft auch der übrigen Anhaloniumalkaloide mit dem Mezcalin durch synthetischen Aufbau aller Alkaloide.



Mezcalin mit Formaldehyd kondensiert ergab den 6-Methyläther des Anhalamins (s. S. 137). Die Kondensation mit Essigsäureanhydrid führte zu N-Acetyl-mezcalin, das mit Phosphorpentoxyd 1-Methyl-3,4 Dihydro-6,7,8-trimethoxyisochinolin ergab. Durch Reduktion zur Tetrahydroverbindung und Methylierung wurde das Jodmethylat einer tertiären Base erhalten, das sich identisch erwies mit dem O-Methyläther des Pellotinjodmethylat. Anhalonidin vollständig methyliert gibt ein Jodmethylat, das ebenfalls identisch ist mit dem vollkommen methylierten Pellotin. Es erweist sich dadurch als die dem Pellotin entsprechende sekundäre Base.

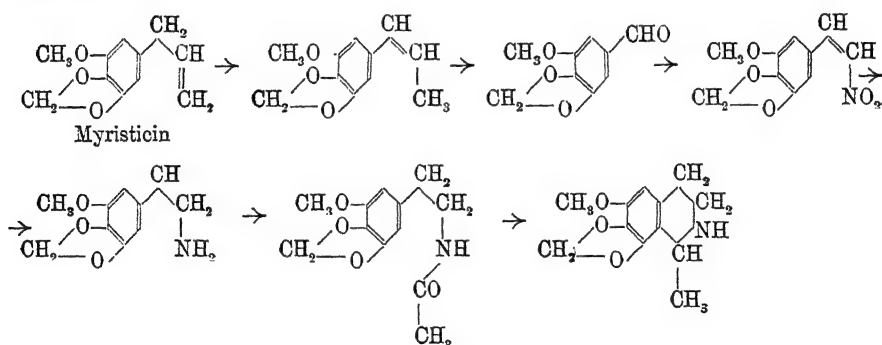


1) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **40**. 129 (1919). — **42**. 97, 263 (1921). — **43**. 477 (1922). — E. Späth und H. Röder, ebd. **43**. 93 (1922). — E. Späth und J. Gangl, ebd. **44**. 103 (1923).

Zur völligen Aufklärung der Konstitution des Anhalamins, Anhalonidins und Pellotins mußte noch der Ort der freien Hydroxylgruppe ermittelt werden, was durch weitere Synthesen geschah.

Anhalamin wurde von E. Späth und H. Röder gewonnen aus 3,4-Dimethyl-5-Benzyläther des Gallussäurealdehyds durch Kondensation mit Nitromethan, Reduktion der Nitroäthylenverbindung zum Amin, Kondensation mit Formaldehyd zum Tetrahydroisochinolinderivat und Verseifung der Benzylgruppe in Stellung 5. In ganz ähnlicher Weise wurde auch Anhalonidin synthetisiert.

Die Konstitution von Anhalonin und Lophophorin mußte durch eine vollständige Synthese erschlossen werden, da das Einwirkungsprodukt von Methylmagnesiumjodid auf Cotarnin (α -Methyldihydrocotarnin) sich nicht identisch mit Lophophorin erwies. Verglichen wurden die Jodmethyle. Es wurde nun von Myristicin ausgegangen, das mit alkoholischer Lauge in Isomyristicin umgelagert wird, dann mittels Ozon zu Myristicinaldehyd oxydiert werden kann. Nun folgte wieder die Kondensation mit Nitromethan, Reduktion, Bildung von Homomyristicylamin, Acetylierung am primären Stickstoffatom zum Acetylhomomyristicylamin, das zum Dihydroisochinolinderivat mittels Phosphorpentoxyd ringgeschlossen wurde. Reduktion und Methylierung läßt schließlich das mit N-Methylanhaloninjodmethylat, bzw. Lophophorinjodmethylat identische Produkt entstehen.



Die Droge, die bei den Indianern Mexikos Peyotl (Pellote) heißt, ist erst nach der Eroberung Mexikos durch die Spanier dort bekannt geworden.¹ Sie spielt eine ziemlich Rolle im Kult gewisser Indianerstämme, die Peyotl entweder essen oder kauen oder zu einem Getränk anmachen, das wahrscheinlich auch Alkohol enthält. Die Wirkung ist im wesentlichen die des Mezcalins. Von den isolierten Nebenbasen ist

1) Wohl infolge der verbesserten Verkehrsverhältnisse. In Europa wurde das Genußmittel erst vor ca. 40 Jahren bekannt. Es erregte um so mehr Interesse, als man solche eigenartige Wirkungen am wenigsten bei Cactaceen vermutete, die bisher als alkaloidfrei gegolten hatten.

das Lophophorin das giftigste. Auch das Anhalonin ist ein strychnin-ähnlich wirksames, lähmendes Alkaloid. Pellotin wirkt vornehmlich nar-котisch und ist einige Zeit als Narcoticum empfohlen und benutzt worden. Anhalonidin ist für Menschen und Warmblütler überhaupt wenig toxisch. Nach Dixon¹ erzeugen die Alkaloide beim Warmblütler in geringen Dosen Verstopfung, in großen dagegen Durchfall. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Die letale Dosis ist etwa 10 mg pro kg Körpergewicht für Lophophorin (Frosch). Für die andern Alkaloide und beim Menschen dürfte sie beträchtlich höher liegen. Es sollen schon 1—2 der „Muscal Buttons“ zur Erzeugung von Narkose genügen. Bei feierlichen Angelegenheiten werden aber auch bis 10fache Mengen von den Indianern gegessen. Es handelt sich dann offenbar um weniger wirksame Pflanzen oder um eine Angewöhnung.

Eine ausführliche Darstellung der Mezcalinwirkung auf Versuchspersonen der Heidelberger psychiatrischen Klinik mit 32 Selbstschilderungen gibt neuerdings K. Beringer.² Vom Studium dieser Erscheinungen verspricht sich der Verfasser Resultate für verschiedene Wissenschaftszweige, wie Sinnesphysiologie, Psychopathologie, Psychologie und Konstitutionslehre. „Haben wir doch die Möglichkeit, über Stunden hindurch abnorme Phänomene verschiedener Art, die wir sonst nur bei Geisteskranken kennen, experimentell zu erzeugen, und diese auch dank der erhaltenen Besonnenheit, Auskunftsfähigkeit und Zugänglichkeit des Berauschten exakter Untersuchung sowie genauer Selbstbeobachtung zugänglich zu machen.“ Die Versuche wurden mit Dosen von 0,2 g des salzsauren Mezcalin begonnen, später meist 0,5 g gegeben, ohne daß bedrohliche Vergiftungserscheinungen körperlicher Art konstatiert wurden. Da es sich aber um ein das vegetative System angreifendes Alkaloid handelt, soll erst die individuelle Empfindlichkeit festgestellt werden. Nach Peyotl-Genuß sind schon plötzliche Todesfälle vorgekommen. Das konstanteste Symptom ist eine starke Mydriasis, die eine bis mehrere Stunden andauert. Das synthetische Präparat unterschied sich nicht vom natürlichen. Auch ein von Rouhier³ geprüfetes Präparat der Gesamtalkaloide des Peyotl, „panpeyotl injectable“ entsprach im wesentlichen in der angewandten Menge der Wirkung des reinen Mezcalin (0,3 g). Die Injektion subcutan oder intramuskulär auch des reinen Alkaloids ist recht schmerzhaft. Der Rausch dauert meist 5—10 Stunden. Das Gesamtbild der Mezcalin-

1) W. Dixon, Journ. of Physiol. **25**. 66 (1899).

2) K. Beringer, Der Meskalinrausch. Berlin 1927. — Siehe auch W. Mayer-Groß und H. Stein, Med. Klinik, **1926**, S. 78. — Zeitschr. f. d. ges. Neurolog. u. Psych. **101**. 354 (1926).

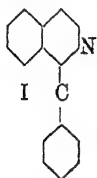
3) A. Rouhier, „La plante qui fait les yeux émerveillés. — Le peyotl.“ Paris 1927. — In diesem Werke sind der botanische, chemische, pharmakologische und ethnologische Teil ausführlicher behandelt.

vergiftung unterscheidet sich gegenüber allen andern Intoxications-Psychosen. Am ähnlichsten ist wohl noch der Haschischrausch.¹ Bei beiden findet man, ähnlich auch beim Cocainrausch, gesteigerte Sinnesempfindung.²

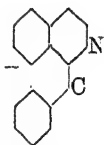
Komplizierter konstituierte Isochinolinderivate

Ein recht beträchtlicher Teil aller spezifischen Pflanzenalkaloide sind Isochinolinderivate, denen allen gemeinsam ist, daß sie in irgendeiner Weise mit dem Isochinolin verknüpfte aromatische Kerne aufweisen. Meist handelt es sich, wie bei den eben beschriebenen Anhaloniumbasen übrigens nicht um echte, sondern hydrierte (Tetrahydro-) Isochinolinverbindungen. Eine Einteilung dieser großen Gruppe von Alkaloiden nach einem einheitlichen Gesichtspunkt ist nicht gut möglich, da einerseits die gleichen Pflanzen Alkaloide von konstitutionell verschiedenen Untergruppen enthalten (Opium, Corydalis), andererseits die gleichen Alkaloide mitunter in verschiedenen, allerdings verwandten Pflanzen auftreten können (Protopin, Berberin, Chelidonin).

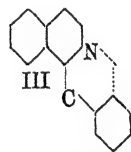
Ein Blick auf die folgenden Konstitutions-Schemen zeigt, daß alle diese Alkaloide durch ähnliche genetische Entwicklungsstufen verbunden sein dürften. Eine strenge Unterteilung ist auch deshalb nicht zweckmäßig, weil Übergänge durch chemische Eingriffe, wie etwa bei der Überführung von Morphin in Apomorphin oder durch systematische Umwandlungsprozesse vielfach realisiert wurden.



I
Benzyl-Isochinolingruppe
(Papaverin-Gruppe)



II
Phenanthren-Isochinolingruppe
(Apomorphin-Gruppe)



III
Diisochinolingruppe
(Berberin-Gruppe)

1) Von neuesten Arbeiten über Haschisch s. E. Joel und Fr. Fränkel, Klin. Wochschr. 1926, S. 1707. — W. Straub, Münch. med. Wochschr. 1928, S. 49. — H. Gayer, Arch. exp. Path. u. Pharm. 129, 312 (1928). — Fr. Kant und E. Krapf, ebd. 129, 319 (1928). — Der wirksame Bestandteil des Haschischs (von Cannabis indica) ist ein stickstofffreier harzartiger Körper.

2) H. W. Maier gibt in seinem Werke „Der Kokainismus“, 1926, S. 195 differentialdiagnostische Merkmale zwischen Cocain-, Mezcalin- und Haschisch-Intoxikation. Nach Maier wird neuerdings versucht, das Mezcalin an Vergnügungsstätten als Genußmittel in Gebrauch zu bringen. Es sei wohl möglich, daß sich Vergiftungsfälle ereignen, ohne daß die betreffenden Personen wissen, welchen gefährlichen Stoff sie sich zugeführt hatten. S. 232 wird gesagt: „Die meisten intelligenteren Berufsverbrecher können heute recht eingehende Auskunft über Verwendungsmöglichkeiten des Cocains für ihre Zwecke geben. In einigen Fällen konnte ich finden, daß kleine Mengen Mezcalin, gemischt mit Cocain, von solchen Individuen benutzt wurden, um ihre Opfer noch rascher in einen Zustand euphorischer Halluzinose zu bringen und dadurch wehrloser zu machen.“

Das wichtigste Alkaloid dieser Gruppe und eines der interessantesten und wichtigsten Alkaloide, Heilmittel überhaupt, das Morphin, gehört mit den ihm chemisch nahe verwandten Codein und Thebain streng genommen nicht zu den Isochinolinderivaten, da nach der Ansicht der meisten neueren Untersucher die N-haltige Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ nicht die im Apomorphin sichergestellte Lage einnimmt.

Die im Schema gestrichelten Stellen bei II und III sollen anzeigen, daß es nur geringer Umwandlungen bedarf, um von den Benzyl-Isochinolinderivaten zu jenen des Phenanthrens, bzw. des Diisochinolins zu gelangen. Als Diisochinin bezeichneten wir jene beim Berberin und verwandten Alkaloiden angenommene Ringkondensation, bei welcher es zu einem Komplex von 4 Sechsringen mit gemeinsamem Isochinolinstickstoff kommt. Nach neueren Anschauungen sind Emetin und seine Begleiter Isochinolinderivate, die zwei getrennte Isochinolinkerne enthalten. Von der Darstellung des dort vermuteten Ringsystems, sowie den noch nicht abgeklärten Konstitutionsbildern weiterer Isochinolinalkaloide kann zunächst abgesehen werden.

Alkaloide aller oben charakterisierten Hauptgruppen finden sich im Opium und anderen Papaveraceen, bzw. in den nahe verwandten Fumariaceen. Die wichtigsten Stammpflanzen der Alkaloidgruppen der Isochinolinreihe sind neben Papaverarten, *Corydalis cava* (Fumariaceae), *Chelidonium majus*, *Sanguinaria canadensis* (Papaveraceae), *Hydrastis canadensis*, *Berberis vulgaris* (Berberidaceae), *Jatrorrhiza palmata* (Columbowurzel), *Chondodendron tomentosum* (Pareirowurzel, Menispermaceae), *Cephaelis Ipecacuanha* (Rubiaceae).

Alkaloide des Opiums. — Morphin

Opium (Laudanum¹, Meconium²) ist der eingetrocknete Milchsaft, der aus den unreifen Fruchtkapseln verschiedener Varietäten des schlafbringenden Mohns (*Papaver somniferum*) gewonnen wird. Das Wort Opium, opion, von *ὄπιος* = Saft, bedeutet soviel wie der Saft par excellence, der Saft der Säfte; arabisch *afjun*, chinesisch *a-fou-yong*.

Die Gewinnung erfolgt in Persien derart, daß man die Mohnköpfe bei Sonnenuntergang anschneidet und dann den verdickten Saft vor Sonnenaufgang einsammelt. Auf diese Weise wird ein helles Produkt gewonnen.

Das Opium und seine Wirkung ist schon seit den ältesten geschichtlichen Zeiten bekannt. Es findet sich schon im „Papyrus Ebers“ erwähnt. In den Schweizer Pfahlbauten hat man Reste von Fruchtkapseln

1) Seit Paracelsus wird die Bezeichnung Laudanum auf Opiumpräparate übertragen. Ob die ältere Bezeichnung für verschiedene Medikamente von *laudare*, loben, preisen abzuleiten ist, ist unsicher.

2) Meconium von *μήκων* = Mohn. Davon Meconsäure, Meconin.

der Mohnpflanze gefunden. Offenbar sind die Mohnsamen als Gewürz, vielleicht auch zur Ölbereitung benutzt worden. Mohn zur Opiumgewinnung wurde im Altertum hauptsächlich in Kleinasien und Ägypten gebaut.¹ Kleinasien dürfte die Heimat des schlafbringenden Mohns sein. Bis ins 12. Jahrhundert erschien auch nur kleinasiatisches Opium im Handel. Die Mohnkultur verbreitete sich mit der Ausbreitung des Islams. Ebenso wurde die Kenntnis der Opiumwirkung durch die arabischen Ärzte verallgemeinert. Der Ausdruck Theriak ist griechischen Ursprungs, von *Θύγιον*, der Viper, die einen wesentlichen Bestandteil ausmachte. Im Mittelalter erhielten die unter der Bezeichnung Theriak gehenden Medikamente oft eine sehr große Anzahl von Stoffen, unter denen das Opium mehr oder weniger dominierte. Einige Zeit wurde Opium und Theriak gleichbedeutend.

Das indische Opium erschien erst im 16. Jahrhundert im Handel, das persische im 17. Jahrhundert. In China ist der Anbau des Mohns wohl schon seit 2000 Jahren bekannt. Seit etwa 400 Jahren wird dort auch Opium produziert. China wurde der bei weitem größte Konsument für Opium, seitdem sich dort um die Mitte des 17. Jahrhunderts die Sitte des Opiumrauchens einbürgerte. Seit 200 Jahren suchen die chinesischen Regierungen durch Verbote Gebrauch und Produktion des Opiums zu unterdrücken. Die Interessengegensätze führten 1839—1841 und 1856—1858 zu kriegesischen Verwicklungen mit England, die sogenannten „Opiumkriege“, die China zur Gestattung des Imports indischen Opiums zwangen. Seit 1905 konnte dann der Opiumbau in China selbst einige Zeit eingeschränkt werden. Der Opiummißbrauch in China führte in den letzten Jahren zu internationalen Vereinbarungen: Konferenz zu Shanghai 1909, internationale Opiumkonvention 1912, Übergang der Kontrolle des Vollzugs der Opiumkonvention an den Völkerbund 1919—1921.

Die wichtigsten Opium-Produktionsgebiete sind jetzt die Türkei (Kleinasien), Mazedonien, Griechenland, mit den Handelszentren Smyrna, Konstantinopel und Saloniki, von wo aus die Alkaloidfabriken des europäischen Kontinents ihr Ausgangsmaterial beziehen; ferner Indien, Persien und China.

Die Produktionsmengen lassen sich nur annähernd schätzen. China hatte um 1905 eine Eigenproduktion von etwa 20—30 Millionen kg, die zehn Jahre später, da sich die chinesische Regierung verpflichtete, innerhalb dieser Zeit den Opiumbau völlig zu unterdrücken, praktisch verschwand, um dann allmählich wieder anzusteigen. China ist nun wieder der größte Opiumproduzent der Welt geworden (um 1923 auf 5 Mill. kg geschätzt). Die Überschüsse der Hauptproduktionsländer, die auf den

1) Die Bezeichnung für das Alkaloid Thebain von Thebais erinnert daran. Der Name Codein ist abgeleitet von *κόδη* = Mohnkopf.

Markt gelangen, sind demgegenüber verhältnismäßig klein, übersteigen aber doch beträchtlich den Weltbedarf für arzneiliche Zwecke. In den letzten Jahren dürften weniger als 2 Millionen kg Opium aus den Produktionsländern exportiert worden sein, ca. 850 Tonnen aus Persien, 700 Tonnen aus Britisch-Indien und etwa die Hälfte davon aus den oben näher bezeichneten Ländern des nahen Orients (alte Türkei). Für Medizinalzwecke kommen nur etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ dieser Mengen zur Verwendung, das übrige dient, wie der weitaus größte Teil der im Lande bleibenden Opiummengen, zu Genußzwecken (Näheres siehe unter Opiumkonvention, Morphinismus).

Es werden zahlreiche Varietäten von *Papaver somniferum* angepflanzt, die sich in der Farbe der Blüten und Samen, der Form der Kapseln unterscheiden. Am meisten gebaut wird die weiße Varietät mit weißen Samen und Blüten, dann die Varietät *nigrum* mit schwarzen Samen und meist violetten Blüten. Es gibt aber auch Varietäten mit getupften und roten Blüten. Der rotblühende Gartenmohn (Klatschmohn) stammt von *Papaver Rhoeas*, liefert zwar auch einen Milchsaft (*ρῆω* = fließen), der aber wenig giftig ist, da er kein Morphin und nur wenig wirksame Alkaloide (Rheadin) enthält. Die Möglichkeit, auch *Papaver somniferum* in Europa zu bauen, besteht. Zahlreiche Versuche, so z. B. in England seit 1796, in der Schweiz (Bern 1818), in Frankreich seit 1827, in Deutschland seit 1831, mußten aufgegeben werden, da die Kultur nicht rentierte. Das Einsammeln des Opiums, ein- oder mehrmaliges Anschneiden der zahllosen Kapseln, Abstreifen des eingetrockneten Milchsafts, ist nur bei ganz geringen Arbeitslöhnen ökonomisch durchführbar. Auch neuerlich aufgetauchte Vorschläge, das Opium nicht durch den mühsamen, wiederholten Besuch der einzelnen Pflanzen zu gewinnen, sondern durch Extraktion der Kapseln in Fabriken diese sogleich auf die wichtigsten Alkaloide zu verarbeiten, stoßen auf verschiedene Schwierigkeiten. Bei der bisherigen Gewinnungsart des Opiums werden die unreifen Kapseln je nach dem Lande bald quer (Kleinasien), schief (Persien) oder durch senkrechte Schnitte (Indien) angeritzt, immer aber so, daß die Wände nicht ganz durchschnitten werden, so daß die Samen normal auszureifen vermögen. Man gewinnt dadurch als Nebenprodukt die Mohnsamen, die zum Teil als solche, besonders aber zur Ölgewinnung (sie enthalten ca. 50 % Fettstoffe) und zur Gewinnung der Preßkuchen (Futtermittel) dienen. Man kann etwa so rechnen, daß diese Nebenprodukte die Kosten für den Bodenzins und alle sonstigen Auslagen mehr als decken, für die Kalkulation der Rentabilität der Opiumgewinnung daher der Marktpreis für das Opium und die für dessen Sammlung benötigte Handarbeit allein verglichen werden kann.

Nun liefert die Mohnkapsel durchschnittlich etwa 20—30 mg Opium oder 2—3 mg des für die Bewertung maßgebenden Morphin. In Persien

liefert 1 ha etwa 6 kg Opium, die von 240000 Mohnkapseln bezogen werden müssen. Ein Arbeiter kann rund 2400 Kapseln täglich ritzen; man braucht also nur für das Ritzen 100 Arbeitstage zu 12 Stunden pro ha oder 200 Arbeitsstunden pro kg Opium. Würde man also nur 25 Centimes pro Arbeitsstunde aufwenden, so würde 1 kg Opium bereits am Ursprungsorte 50 Franken (schweizer) an Arbeitskosten verursachen. Der Handelswert von 1 kg Opium hat derzeit tatsächlich diese Größenordnung. Vor dem Kriege kostete kleinasiatisches Opium 20—40 Mark pro kg. Der kleinasiatische Opiumbauer pflanzt gewöhnlich auf gepachtetem Acker in kleinem Maßstabe an und wird in den manuellen Arbeiten von der ganzen Familie unterstützt. Man sieht also, daß die Gewinnungsverhältnisse nicht leicht wesentlich umgestaltet werden können, ganz abgesehen davon, daß, wie oben bemerkt, eine beträchtliche Überproduktion besteht, soweit es den legitimen Verbrauch an Opium betrifft. Auf dem andern Extrem stehen die Bestrebungen zur möglichststen Unterdrückung jedweden Opiumbaus, bzw. zur möglichst scharfen Kontrolle jedweder Produktion der narkotischen Alkaloide.¹

Das rohe Opium enthält ca. 20% und mehr seines Gewichtes an Alkaloiden, wenigstens gilt dies für die morphinreichen Sorten, die zur Alkaloidfabrikation herangezogen werden. Die Droge enthält außerdem Eiweißstoffe, Zucker, Gummi, Harze, organische Säuren, Salze, einen Riech- und Farbstoff, ferner nicht eigentlich zum Milchsaft gehörende Anteile, Reste der Fruchtwand, Mohn- oder andere Blätter, die zur Umhüllung der Opiumkuchen dienen, Früchte einer Rumexart, nicht selten auch Verfälschungen, die zum Strecken oder Erschweren bestimmt sind. Der Handelswert wird durch die Bestimmung des Morphingehalts ermittelt.

Die Alkaloide sind im Milchsaft jedenfalls schon vorgebildet, vielleicht aber zum Teil auch in glukosidischer Bindung, da nach Heinrici² der Preßsaft eine bessere Alkaloidausbeute gestattet, wenn er verschiedenen Fermentationen unterworfen wird. Der Preßsaft unreifer Mohnkapseln eignet sich aber wohl kaum, auch nicht bei Zusatz von Lösungsmitteln, zur rationellen Gewinnung der Alkaloide. Eine etwas andere Zusammensetzung hat das für den Export nach China bestimmte indische Rauchopium. Es wird mit Öl vermischt und eignet sich nicht für die pharmazeutische Aufarbeitung.³ Je nach der Sorte und der Bereitungsweise ist auch der Alkaloidgehalt recht ungleich. Manche Sorten indischen Opiums enthalten z. B. überhaupt kein Papaverin; der Morphingehalt ist wesentlich

1) „Für ein Verfahren zur Herstellung von ‚synthetischem Opium‘, welches den Mohnanbau in Indien und China lahmlegen würde, ist ein Preis von 100000 Dollar vom New-Yorker Fabrikanten H. M. ausgeschrieben worden.“ (Chem. Zeitg. 1925, S. 550.)

2) D. R. P. 232126.

3) Über Morphingewinnung aus indischem Opium nach dem Robertson-Gregory-Verfahren s. J. N. Rakshit, Journ. Soc. Chem. Ind. 42. 351 (1923).

niedriger als jener des kleinasiatischen Fabrikopiums. Dies rührt zum Teil auch daher, daß das „türkische“ Opium keinen Alkaloidverlust durch das Kneten erleidet. Bei diesem geht alkaloidhaltiger Saft verloren. Die Alkaloide sind nämlich zum größten Teil in einer leicht löslichen Form als Salze der Meconsäure, der Milchsäure und der Schwefelsäure vorhanden.

Das weitaus wichtigste, auch seiner Menge nach stark überwiegende Alkaloid des Opiums ist das Morphin, dessen Entdeckungsgeschichte, sowie auch jene des Narcotins schon S. 10 beschrieben wurde. Das Jahr 1817, in welches diese bedeutsamen Entdeckungen fallen, wird mit Recht als das Geburtsjahr der Alkaloidchemie angesehen. Während aber nun in rascher Folge die Mehrzahl der wichtigsten Pflanzenalkaloide aufgefunden wurde, gelang es erst im Jahre 1832 zwei weitere Alkaloide aus dem Opium zu isolieren: das Codein (Robiquet) und das Narcein (Pelletier). 1835 folgte dann das Thebain und das Pseudomorphin¹ durch Pelletier und Thibouméry. Im Jahre 1848 fand Merck daß für die Konstitutionsforschung dieser Basen so wichtig gewordene Papaverin. T. und H. Smith fanden 1857 das Cryptopin, 1878 das Gnoscopin², 1893 das Xanthalin. Die Untersuchungen O. Hesses brachten 1870 das Codamin, Laudanin³, Meconidin, Lanthopin; 1871 das Laudanosin und Hydrocotarnin, welches später auch aus dem Narcotin gewonnen wurde, 1872 das verbreitete Protopin. 1875 wurde das Oxy narcotin von Beckett und Wright isoliert. 1890 das Tritopin³ von Kauder, 1894 das Laudanidin³ von Hesse. Im Jahre 1903 isolierte Hesse das Pseudopapaverin⁴ und Papaveramin, deren Vorhandensein im Opium er bereits 1888 beobachtet hatte. Ein Porphyr oxin war bereits 1837 von Merck angegeben worden; es wurde als besonderes Alkaloid des indischen Opium neuerdings von J. N. Rakshit erkannt. Über weitere Alkaloide anderer Papaverarten wird unten noch die Rede sein.⁵

Der Menge nach überwiegen Morphin und Narcotin bei weitem. Als Mittelwert für Opium, das für die Alkaloidherstellung dient, kann man 10—11% Morphin, 5—6% Narcotin annehmen; für das Rauchopium oft nur 3—4% Morphin. Papaverin findet sich meist in Mengen, die nicht viel von 1% differieren. In meist noch etwas geringerer Menge pflegen Codein, Thebain und Narcein aufzutreten.

1) Pseudomorphin ist offenbar nur ein sekundäres Umwandlungsprodukt von Morphin.

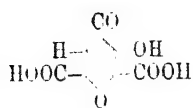
2) Gnoscopin ist als racemisches Narcotin erkannt worden.

3) Tritopin ist nach E. Späth identisch mit Laudanidin und 1-Laudanin.

4) Pseudopapaverin ist nach E. Späth mit Papaverin identisch.

5) Ein schon von T. und H. Smith in den Endlaugen der Herstellung der Opiumalkaloide gefundenes, von Dobbie und Lauder (1911) als ein Oxycodoin angesehenes Alkaloid, Neopin, ist als ein Isomeres des Codeins erkannt worden von van Duin, Robinson und Smith, Journ. Chem. Soc. 129. 903 (1926).

Die dem Opium charakteristische organische Säure, Meconsäure, kommt zu ca. 3—5% im Opium vor. Nur spurenweise daneben das Meconin, das zweite Spaltungsstück der reduktiven Aufspaltung des Narcotins.



Die Meconsäure ist eine γ -Pyrrondicarbonsäure von nebenstehender Konstitution (Peratoner 1897), wie neuerdings durch die Synthese von H. Thoms und R. Pietrulla¹ bestätigt wurde, nachdem W. Borsche² sie für ein Dihydrat der Oxyacetondioxalsäure $\text{HOOC} \cdot \text{C}(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}(\text{OH})_2 \cdot \text{COOH}$ erklärt hatte.

Gewinnung der Alkaloide. Bei der technischen Herstellung handelt es sich darum, die Hauptalkaloide des teuren Ausgangsmaterials möglichst vollständig zu gewinnen. Man kommt zu Ausbeute von ca. 96—98% des vorhandenen Morphins, gewinnt daneben das Codein, das heute für pharmazeutische Zwecke in größerem Maße als Morphin Verwendung findet und daher zum größten Teil durch Methylierung von Morphin erhalten wird. Von Interesse ist ferner die Gewinnung des Papaverins, das seiner spasmolytischen Eigenschaften wegen geschätzt und im Opium in meist weit geringerer Menge als das Narcotin auftritt, das als solches kaum verwendet wird, wohl aber in Kombinationspräparaten mit Morphin (und anderen Alkaloiden) und das als Ausgangsmaterial für Cotarnin und Hydrastinin dient. Schließlich haben noch Thebain und Narcein eine gewisse, wenn auch geringe praktische Bedeutung. Die übrigen Alkaloide werden nur selten, für wissenschaftliche Zwecke, isoliert³.

Die Methoden zur Gewinnung von Morphin und den wichtigsten Nebenalkaloiden gehen in der Hauptsache auf Robertson, Gregory und Anderson zurück. Da die Alkaloide an Meconsäure, Milchsäure und Schwefelsäure gebunden sind, lassen sie sich durch warmes Wasser ausziehen. Die Extrakte mit Calciumchlorid versetzt, geben eine Fällung der schwerlöslichen Calciumsalze der genannten Säuren, während die salzsauren Salze der Alkaloide, soweit sie in den Extrakt übergangen, in Lösung bleiben, beim Einengen aber die verhältnismäßig schwerer löslichen Chlorhydrate von Morphin und Codein auskristallisieren.

Technisch geht man so vor⁴, daß das zerkleinerte Opium in Extraktionsbatterien systematisch, d. h. nach dem Gegenstromprinzip mit Wasser von 25—30° ausgezogen wird. Man muß darauf sehen, mit möglichst wenig Wasser auszukommen, weil beim Einengen der Extrakte in der Wärme Alkaloidverluste durch Zersetzungen („Verharzung“) entstehen. Die Extrakte werden nur kurze Zeit auf 60—65° erwärmt, um mit einer

1) H. Thoms und Pietrulla, Ber. d. pharm. Ges. **31**. 4 (1921). Siehe auch P. E. Verkade, Rec. trav. chim. Pays-Bas **43**. 879 (1924).

2) W. Borsche, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 2538 (1916).

3) E. Kauder, Arch. d. Pharm. **228**. 419 (1890).

4) J. Schwyzer, Die Fabrikation der Alkaloide. 1927.

heißen konzentrierten Chlorcalciumlösung versetzt zu werden. Dann wird möglichst schnell abkühlen gelassen und der entstandene Niederschlag der Kalksalze während zwei Tagen absetzen gelassen. Die überstehende Lösung und die Waschwässer der abgenutzten Kalksalze werden in emaillierten Vakuumapparaten auf etwa $\frac{1}{7}$ ihres Volumens eingeeengt. Man erhält eine Lösung von Sirupkonsistenz, aus welcher in der Kälte die salzsauren Salze von Morphin und Codein als sogenanntes Gregorysches Salz auskristallisieren. Dieses Gregorysche Salz ist ein hellgelbes Pulver, das auf 1 Teil Codein 10—20 Teile Morphin enthält. Man trennt es durch Zentrifugieren von der Mutterlauge, die zusammen mit den Waschwässern zur Gewinnung weiterer Mengen Gregoryschen Salzes wieder eingedampft wird.

Zur Isolierung der reinen Alkaloide wird das Gregorysche Salz in warmem Wasser gelöst und durch Zusatz einer Ammoniaklösung zerlegt. Da ein Überschuß von Ammoniak auf Morphin hier lösend wirkt, wird davon nur soviel zugesetzt, daß die Rotfärbung bei der Prüfung mit Phenolphthalein gerade bestehen bleibt. Die Ammoniakfällung bei ca. 60° läßt das Morphin in kristallinischer Form sich ausscheiden; Codein bleibt als Ammonium-Codeinchlorid in Lösung. Die ausgewaschene Fällung der Morphinbase wird in reiner verdünnter Salzsäure gelöst, mit Tierkohle in der Hitze entfärbt, heiß filtriert, das salzsaure Salz auskristallisieren gelassen. Das abgesaugte, ausgewaschene und vorsichtig getrocknete salzsaure Salz des Morphins wird so rein erhalten. Im Handel wird das Morphinhydrochlorid in Würfeln gewünscht, die durch nochmaliges Auflösen, Auskristallisierenlassen, scharfes Abnutschen und Trocknen auf der Vakuum-Nutsche, sodann Zerschneiden mit besonderen Vorrichtungen, gewonnen werden.

Aus den letzten Mutterlaugen des Gregoryschen Salzes und den diversen Waschlaugen kann Morphin nicht mehr durch bloße Kristallisation, auch nicht durch Extraktion mit einem besonderen Extraktionsmittel rein erhalten werden. Die Morphinbase, die durch Ammoniak aus diesen Rückständen abgeschieden wird, enthält neben Opiumalkaloiden noch verschiedene andere Bestandteile des Opiums, wie Harze, Farbstoffe, Lipoiden. Die meisten organischen Nebenbestandteile lassen sich durch Auswaschen mit Aceton oder Methyläthylketon, in welchen Morphin kaum löslich ist, entfernen. Zur weiteren Reinigung verwandelt man das rohe Morphin erst durch Acetylierung (mittels Essigsäureanhydrid in Benzollösung bei ca. 80°) in die Diacetylverbindung, die zum Teil als solche, bzw. in Form des salzsauren Salzes (Heroin) Verwendung findet. Der Hauptzweck dieser Acetylierung ist jedoch ein aus den oben bezeichneten Ketonen leicht durch Umkristallisationen in reiner Form erhältliches Umwandlungsprodukt zu gewinnen, das durch Erhitzen mit reiner verdünnter Salzsäure unter Verseifung in salzsaures Morphin übergeführt wird.

Zur Gewinnung des Codeins dienen reines Morphin (s. unten) und die Lösungen, die bei der Zersetzung des Gregoryschen Salzes erhalten wurden. Diese letzteren werden eingeeengt und mit Natronlauge bei ca. 75° behandelt, worauf das Ammoniak entweicht. Aus der restierenden Lösung wird das freie Codein mit Chloroform extrahiert, aus den vereinigten Chloroformauszügen in verdünnte, reine Schwefelsäure aufgenommen, das Codeinsulfat mit Tierkohle entfärbt und auskristallisieren gelassen. Eventuell muß weiter gereinigt werden durch Wiederausfällen der Base mit Natron, Extraktion, Kristallisation des Sulfats. Man erhält meist nur $\frac{1}{2}$ % Codein aus dem Opium, entsprechend etwa $\frac{4}{5}$ des tatsächlichen Codeingehalts.

Zur Umwandlung von Morphin in Codein durch Methylierung kann man sich verschiedener Methoden bedienen, so der Verwendung von Dimethylsulfat; am besten eignet sich aber die Methylierung mit Trimethylphenylammoniumchlorid im Autoklaven in Gegenwart von Alkohol und Natriumäthylat. Aus dem Reaktionsprodukt werden die Alkaloide nach Abdestillieren des Alkohols und des gebildeten Dimethylanilins gewonnen, indem man in Benzollösung mit Natronlage alkalisch macht. Codein geht in das Benzol, während unverändert gebliebenes Morphin in der alkalisch-wässerigen Lösung verbleibt. Codein kann wieder über das Sulfat gereinigt werden. Das handelsübliche Phosphat, wie auch andere Salze werden aus dem reinen gefällten Codein hergestellt.

In ähnlicher Weise gelangt man vom Morphin zu dessen Äthyläther, dem (als salzsaures Salz) unter dem Namen Dionin bekannten Produkt. Die Äthylierung geschieht zweckmäßig mit Diäthylsulfat.

Das Narcotin bleibt zum größeren Teil bei der Extraktion des Opiums mit lauem Wasser in den Rückständen. Diese Opiumrückstände werden, um Schimmelbildung zu verhüten mit Salzsäure angesäuert. Das salzsaure Narcotin ist dann leicht zu extrahieren, wenn man die Rückstände noch mehrmals mit verdünnter Salzsäure behandelt. Die Extrakte werden dann stark eingeeengt und mit Soda gefällt. Das ausgeschiedene Rohnarcotin wird durch Umkristallisation aus Aceton gereinigt. Etwa ein Drittel des Narcotin-Gehalts des Opiums wird aber schon bei der Extraktion mit Wasser herausgelöst und findet sich dann in den mit Aceton ausgewaschenen Nebenalkaloiden von der Morphingewinnung aus den Mutterlaugen des Gregoryschen Salzes. Das Lösungsmittel wird entweder gleich oder nach Versetzen mit Salzsäure abdestilliert. Im ersteren Falle scheidet sich gleich Rohnarcotin aus, das man durch wiederholte Umkristallisation aus Aceton reinigt, im letzteren kann man durch Wasserzusatz reichliche Mengen von Harzen ausscheiden, worauf Narcotin mit Soda gefällt und durch Umkristallisationen gereinigt wird.

Zur Trennung von Narcotin, Papaverin, Thebain und Narcein aus den Mutterlaugen, die nach der Abscheidung der salzsauren Salze von

Morphin und Codein zurückbleiben, kann man so verfahren¹, daß man zunächst die Laugen mit Ammoniak fällt. Dabei scheiden sich Narcotin und Thebain, sowie ein Teil des Papaverins aus, während der Rest des Papaverins und das Narcein gelöst bleiben. Diese letztere Lösung wird mit Bleiacetat gereinigt, das entbleite Filtrat des gebildeten Niederschlages wieder mit Ammoniak versetzt. Die Flüssigkeit wird dann solange eingengt, bis sie zu kristallisieren beginnt. Erst scheidet sich das Narcein aus. Nach weiterem Einengen wird mit Äther extrahiert, dem Äther das Papaverin mit verdünnter Salzsäure entzogen, während das Meconin in Lösung bleibt.

Die bei der ersten Fällung mit Ammoniak ausgeschiedenen 3 Alkaloide werden mit starker Kalilauge und dann mit Wasser digeriert. Narcotin bleibt ungelöst, Papaverin und Thebain gehen in Lösung. Wird diese mit Essigsäure bis zum Neutralpunkt versetzt, so kann man mittels basischem Bleiacetat das Papaverin ausfällen. Aus der entbleiten Mutterlauge wird das Thebain mit Ammoniak abgeschieden.

Die so erhaltenen Alkaloide müssen noch gereinigt werden, sei es durch Umkristallisation der Basen selbst oder der aus ihnen gewonnenen Salze bzw. Derivate. Dem Papaverin hängen zähe kleine Mengen von Cryptopin an.

Die sehr schwierige Gewinnung reiner Opiumalkaloide kann nur bei Erzielen sehr guter Ausbeuten Gewinn abwerfen. Sie ist heute auch nur auf einige wenige Länder konzentriert: Deutschland, England, Japan, Schweiz, Vereinigte Staaten v. Nordamerika.

Die Morphinfabrikation der Chemischen Fabrik von E. Merck datiert vom Jahre 1828. Deutschland produzierte vor dem Kriege jährlich über 20 Tonnen Morphinpräparate, davon ca. 12,5 t Morphin und 7 t Codein. Für 1921 gab die deutsche Regierung einen Rückgang auf etwa 7 t Morphin und 3 t Codein an; daneben werden ca. 1 t Heroinsalze hergestellt. Der Eigenbedarf Deutschlands an Morphin für Medizinalzwecke von 1,2 t würde rund 10 % der Vorkriegsproduktion entsprechen.

Die Morphinproduktion Englands vor dem Kriege entsprach etwa jener Deutschlands; sie ging während des Krieges bis auf 30 t hinauf, fiel dann stark und erholte sich in den letzten Jahren wieder. Die amerikanische Produktion dient fast ausschließlich dem inländischen Bedarf. Japans Morphinproduktion datiert erst seit 1915. Der inländische Bedarf soll nur 850 kg betragen, die Produktion wird von der japanischen Regierung schon für 1920 auf über 7 t Morphin und fast 5 t Heroin angegeben.

In der Schweiz sind nach den Schätzungen der Opiumkommission des Völkerbunds 1921 2,5 t Morphin, nach einer anderen Quelle (1923)² das

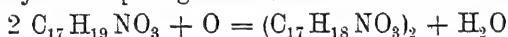
1) P. Siedler in Ullmanns Enzyklop. d. techn. Chemie, Bd. I., S. 248 (1914).—Über ein neues Trennungungsverfahren d. wichtigsten Opiumalkaloide s. S. J. Kanewskaja, Journ. f. prakt. Chem. 108. 247 (1924).

2) Gazette de Lausanne vom 13. April 1923.

Doppelte hergestellt worden. Die schweizerische Produktion dient praktisch vollständig dem Export.

Physikalische und analytische Eigenschaften. Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3$, kristallisiert aus Alkohol in Prismen, die 1 Mol. Wasser enthalten, das bei 110° abgegeben wird. Schmilzt wasserfrei unter Zersetzung bei 254° . Sehr wenig löslich in Wasser, Ammoniak und Alkalicarbonaten, leicht in Alkalien und Erdalkalien. Die alkalische Lösung färbt sich an der Luft unter Oxydation braun. Sehr wenig löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln; am besten noch in kochendem absoluten Äthyl-, Methyl- und Amylalkohol. Linksdrehend, $[\alpha]_D^{23} = -131^\circ$ in Methylalkohol. Die Lösungen schmecken anhaltend bitter; sie reagieren alkalisch. Morphin ist eine einsäurige Base. Am meisten verwendet wird das salzsaure Salz, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl + 3H_2O$; Nadeln, leicht löslich in Wasser, auch in Alkohol, linksdrehend. Reagiert neutral; ebenso die andern, meist gut kristallisierenden Salze, von denen einige, wie das Sulfat, Acetat¹ ebenfalls medizinische Anwendung finden. Sulfat: $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 + 5H_2O$.

Auch die Salze sind, insbesondere bei höherer Temperatur, nicht ganz beständig.² Man bewahrt daher auch das salzsaure Salz möglichst nicht zu lange und vor Luft (Feuchtigkeit) und Licht geschützt auf. Morphin selbst reduziert seiner leichten Oxydationsfähigkeit wegen schon bei Zimmertemperatur Gold- und Silbersalze. Bei der Oxydation mit Luft-sauerstoff, Permanganat, Ferricyankalium usw. entsteht das auch im Opium schon vorhandene³ Pseudomorphin, $C_{34}H_{36}N_2O_6$, auch Oxydimorphin oder Dehydromorphin genannt, nach seiner Entstehung aus Morphin:



Pseudomorphin kristallisiert mit 3 Mol. H_2O in Nadeln. Zersetzt sich beim Erhitzen ohne zu schmelzen. Unlöslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln, löslich in Ätzalkalien. Geschmäcklos und ungiftig. Linksdrehend.⁴

Morphin gibt mit den meisten Alkaloidfällungsmitteln Niederschläge. Von den verschiedenen Farbreaktionen seien erwähnt: Ferrichlorid gibt mit Morphin oder dessen Salzen eine blaue Färbung, die beim Erwärmen

1) Über Morphinacetat, -benzoat und -phthalat s. D. B. Dott, Pharmaz. Journ. 117. 761 (1926).

2) Über Veränderungen des Morphins beim Erhitzen wässriger Lösungen s. R. Dietzel, Zeitschr. f. ang. Chem. 1928, S. 1119. — R. Dietzel und W. Huss, Arch. d. Pharm. u. Ber. d. pharm. Ges. 1928, S. 641.

3) Oder bei der Isolierung der Alkaloide sich bildende. Nach A. C. Abraham und J. Rae, Amer. Journ. of Pharm. 99. 570 (1927) ist die Änderung des Morphingehalts im Opium auf das Vorkommen eines oxydierenden Enzyms, der Opiase, zurückzuführen. Erhitzen des Opiums während 2 Stunden auf $98-100^\circ$ zerstört das Enzym und stabilisiert das Opium. Bei der katalytischen Oxydation mittels Eisensalzen erhielten O. Baudisch und D. Davidson, Journ. Biol. Chem. 71. 501 (1927) reines Pseudomorphin.

4) A. K. Balls u. W. A. Wolff, Journ. Biol. Chem. 80. 403 (1928).

der Lösungen oder auf Zusatz von Säure oder Alkohol verschwindet. Konzentrierte Schwefelsäure löst Morphin farblos oder höchstens schwach rötlich¹; beim Erwärmen geht die Färbung in grün, dann in braun über. Eine Spur Salpetersäure färbt die in Schwefelsäure erhitzte Morphinprobe blutrot. Fröhdes Reagens (Molybdänschwefelsäure) färbt Morphin schön violett, dann blau, grün, gelb, dann mißfarbig. Formaldehydschwefelsäure färbt ein Körnchen des salzsauren Morphins erst rot, dann violett; blaurot (Marquis). Furfurolschwefelsäure mit ca. 0.01 g Morphin erwärmt gibt erst eine rötliche, dann kirschrote und schließlich violettrote Färbung. Die Rotfärbung, die ein Gemisch von 0.01 g salzsauren Morphins und 0.04 g Zucker beim Eintragen in Schwefelsäure gibt, ist ebenfalls eine Furfurolreaktion; ein Tropfen Bromwasser verstärkt noch die Rotfärbung. Die wässrige Lösung des salzsauren Morphins mit etwas NaHCO_3 und einer Spur Jodlösung versetzt, wird nur bei Gegenwart von Apomorphin so verändert, daß beim Schütteln mit Äther dieser rötlich, die wässrige Lösung grün erscheint. Jodsäure wird unter Abscheidung von Jod reduziert.²

Selen-Schwefelsäure gibt erst eine blaue Lösung, die dann dauernd blaugrün wird, beim Erhitzen braun.³ Mit einer verdünnten Mischung von Ferricyankalium- und Ferrichloridlösung färben sich Morphinsalzlösungen tief blau; bei größeren Morphinmengen entsteht ein blauer Niederschlag.

Schwer lösliche Niederschläge geben besonders Phosphorwolframsäure, Jodjodkalium, Mayers Reagens, Wismutjodidjodkalium.

Über mikrochemische Reaktionen auf Morphin und die Grenzkonzentrationen, in welchen sie noch auftreten s. Wagenaar.⁴

Für den chemischen Nachweis der Vergiftung kommt nur der Stuhl in Betracht, da Morphin beim Menschen nur in geringen Mengen durch den Urin ausgeschieden wird.⁵

1) Die Rotfärbung rührt von Nebenalkaloiden her (Narcotin, Thebain).

2) Darauf gründete Stein 1869 eine kolorimetrische Bestimmungsmethode, indem das Jod in Chloroform aufgenommen wurde. Diese Methode ist vielfach zu verbessern gesucht worden; s. a. F. Germuth, *Americ. Journ. of Pharm.* **99**, 340 (1927). — Nach L. Lautenschläger, *Arch. d. Pharm.* **257**, 13 (1919) gibt nur Morphin, nicht aber die Nebenalkaloide mit Diazobenzolsulfosäure echte Diazofarbstoffe (rote Färbung in alkalischer Lösung, auf Säurezusatz orange). Auch diese Reaktion soll zur kolorimetrischen Bestimmung benutzbar sein. Eine ähnliche Reaktion gibt unter den Alkaloiden das Emetin.

3) Über den Nachweis des Morphins und seiner Verteilung im Organismus (Kaninchen) mittels des Selenreagens nach Lafon s. S. Morgulis und V. E. Levine, *Journ. of laborat. and clin. med.* **5**, (1920). — Ebd. **13**, 750 (1928) Angaben von Ch. C. Fulton über neue Bestimmungsmethoden von Morphin und verwandten Alkaloiden.

4) M. Wagenaar, *Pharm. Weekblad*, **64**, 1119 (1927).

5) Näheres über diesen Nachweis s. M. Cloetta in F. Flury u. H. Zangger, *Lehrbuch d. Toxikologie*, **1928**, S. 279.

In Leichenteilen bleibt Morphin nach Autenrieth¹ lange beständig; es konnte in einem 15 Monate lang aufbewahrten, vollständig in Verwesung übergegangen Magen und Darm samt Inhalt noch nachgewiesen werden. Grutterink und van Rijn² konnten Morphin noch in 2½ Jahre alten Leichen sicher nachweisen. Die Fäulnisprodukte stören den Nachweis nicht und geben keine dem Morphin ähnliche analytische Reaktionen.³ E. Doepmann⁴ konnte in 11 Monate gefaulten Organen Morphin außer nach den Farbenreaktionen noch nach der biologischen Methode sicherstellen.

Die biologische Methode nach W. Straub und O. Herrmann⁵ an der Maus kann auch mit dem Rohmorphin, wie es nach dem Stas-Ottoschen⁶ Verfahren zur Ausmittlung der Gifte gewonnen wird, direkt ausgeführt werden. Man injiziert weißen Mäusen von 15–20 g Gewicht 0,05–5 mg des gelösten Morphinsalzes in die Rückenhaut. Nach wenigen Minuten beginnt die Maus den Schwanz in eigentümlicher Haltung, nämlich meist in S-förmiger Krümmung über dem Rücken zu tragen. Die Dauer dieses Zustandes ist recht gleichmäßig von der verwendeten Morphiummenge abhängig; 0,05 mg bewirken ca. ¾-stündige Reaktion, 5 mg 20-stündige Reaktion. Auch andere Opiumalkaloide und Morphinderivate geben diese Reaktion, so Apomorphin und Heroin in ganz ausgeprägtem Maße, schwächer Thebain, Codein und Dionin; Papaverin und Narcein schwach, Narcotin überhaupt nicht.

Frösche sind für den biologischen Morphinnachweis wenig geeignet. Kleine Dosen geben kein charakteristisches Vergiftungsbild, große erzeugen Tetanus, ähnlich wie Thebain und Hydrastin von den Alkaloiden der Isochinolinreihe, ferner Strychnin und Brucin, Caffein.

Sehr charakteristisch ist das Verhalten der Katze, die unter hochgradiger Erregung in epileptiforme Krämpfe verfällt. Doch bedarf es dazu Mengen von 10–20 mg Morphin.

1) W. Autenrieth, Ber. d. pharm. Ges. **11**. 494 (1901). — Über den Nachweis in Organen s. a. Y. Teruuchi und S. Kai, Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. **41**. 844 (1927). — G. Jörgensen, Zeitschr. f. analyt. Chem. **49**. 484 (1910). — M. Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **50**. 453 (1903). — E. Marquis, Dissertat. Dorpat 1896. — Siehe auch C. Wachtel, Biochem. Zeitschr. **120**. 265 (1921).

2) A. Grutterink u. W. van Rijn, Pharm. Weekblad **52**. 423 (1915).

3) J. Rosenbloom u. S. Roy Mills, Journ. of Biol. Chem. **16**. 327 (1914).

4) E. Doepmann, Chem.-Ztg. **39**. 69 (1915).

5) O. Herrmann, Biochem. Zeitschr. **39**. 216 (1912). — W. Straub, Deutsche med. Wochenschr. **1911**, S. 1462.

6) Die meisten Alkaloide werden im Ätherauszug der mit Natronlauge alkalisch gemachten weinsauren Extrakte gefunden. Apomorphin, Morphin und Narcein bleiben an Alkali gebunden. Nach der Entfernung des Äthers wird mit Salzsäure angesäuert, dann mit Ammoniak alkalisch gemacht. Aus dieser Lösung kann Apomorphin mit Äther ausgezogen werden; Morphin und Narcein werden mit Chloroform extrahiert. Der Auszug mit Chloroform kann noch Caffein oder Colchicin enthalten.

Codein, $C_{18}H_{21}NO_3$, Morphin-methyläther, $C_{17}H_{18}(CH_3)NO_3$, kristallisiert aus Wasser in großen, durchsichtigen Oktaedern. $F. = 155^\circ$; $[\alpha]_D = -137,7^\circ$. Diese gewöhnliche Form enthält 1 Mol. Kristallwasser. Aus wasserfreiem Äther scheidet es sich in wasserfreien Prismen aus. Codein ist in kaltem Wasser ziemlich schwer (ca. 1:100), bei 100° recht gut löslich (ca. 1:15). Leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Die Lösungen reagieren alkalisch und schmecken stark bitter. Schwer löslich in Petroläther und Alkali (Unterschied von Morphin).

Einsäurige Base, die neutral reagierende Salze bildet. Medizinisch wird hauptsächlich das Phosphat verwendet, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 + 2 \text{ Mol. } H_2O$, weiße Kristallnadeln, in 5 Teilen kalten Wassers, schwer in Alkohol löslich. Chlorhydrat, mit 2 Mol. H_2O , kurze Nadeln, in 20 Teilen Wasser löslich. Sulfat mit 5 Mol. H_2O in glänzenden rhombischen Prismen.

Mit den Alkaloidfällungsmitteln Niederschläge von ähnlicher Löslichkeit wie bei Morphin. Da Codein keine freie phenolische OH-Gruppe enthält, fehlen ihm auch gewisse Farbenreaktionen, so jene mit Ferrichlorid und Ferricyankalium. Codein reduziert auch nicht Jodsäure. Dagegen gibt es wie Morphin die Pellagrische Reaktion, weil diese auf der Umwandlung beider Alkaloide in Apomorphin beruht, das mit alkoholischer Jodlösung eine smaragdgrüne Färbung liefert. Die übrigen Farbreaktionen differieren mehr oder weniger.¹

Neopin, β -Codein, $C_{18}H_{21}NO_3$, ist dem Codein isomer², wurde fälschlich als ein Oxycodein angesehen, doch erkannten Dobbie und Lauder³ seine Verschiedenheit vom Oxycodein von Ach und Knorr⁴. Neopin bildet Nadeln aus Petroläther. $F. 127^\circ$. Die Salze kristallisieren gut. Bromhydrat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HBr$, $F. 282^\circ$. $[\alpha]_D = +17^\circ$. Bei der Reduktion von Neopin entsteht Hydrocodein.

Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$, kristallisiert aus Alkohol in dünnen Blättchen, die bei 193° schmelzen. Unlöslich in Wasser und Alkalien, wenig in Äther, leicht in Alkohol und Chloroform. Linksdrehend, $[\alpha]_D = -218^\circ$. Einsäurige Base. Chlorhydrat, große Prismen mit 1 Mol. H_2O , in Wasser leicht löslich (1:15). Konzentrierte Schwefelsäure löst mit blutroter Farbe, die in Gelb übergeht.

1) Mikrochem. Reaktionen s. bei Lokalisation; ferner M. Wagenaar, *Pharmac. Weekblad* **64**, 671 (1927). — Blaufärbung von Codeinlösungen mit verdünnten Eisen- oder Uranacetatlösungen, die Spuren von Formaldehyd enthalten, für Codein wie für Formaldehyd charakteristisch. Siehe J. Aloy und A. Valdigué, *Journ. Pharm. et Chim.* (8) **4**, 390 (1926).

2) C. F. van Duin, R. Robinson und J. Ch. Smith, *Journ. Chem. Soc.* **129**, 903 (1926).

3) Dobbie und Lauder, *ebd.* **99**, 34 (1911).

4) L. Ach und L. Knorr, *Ber. d. d. chem. Ges.* **36**, 3067 (1903).

Papaverin, $C_{20}H_{21}NO_4$, kristallisiert in Prismen, die bei 147° schmelzen. Es ist unlöslich in Wasser und Alkalien, schwer löslich in Äther und Benzol, leicht in warmem Alkohol, Chloroform und Aceton. Es ist geschmacklos, reagiert nicht auf Lackmus; inaktiv.

Schwache, einsäurige, tertiäre Base, die besonders als salzsaures Salz, in Wasser lösliche (ca. 1:40) monokline Nadeln, Verwendung findet.

Konzentrierte Schwefelsäure löst in der Kälte farblos, beim Erwärmen färbt sich die Lösung erst rosenrot, beim stärkeren Erhitzen (200°) violett. Diese Reaktion gibt auch das synthetische Produkt. Die früher beschriebenen Farbreaktionen sind zum Teil auf das schwer ganz abtrennbare Cryptopin zu beziehen.¹

Laudanosin, $C_{21}H_{27}NO_4$, ist N-Methyl-tetrahydropapaverin, $(CH_3 \cdot N) \cdot C_{20}H_{24}NO_4$; Nadeln, F. 89° . Unlöslich in Wasser, löslich in organischen Lösungsmitteln. Reagiert alkalisch, schmeckt bitter; rechtsdrehend, $[\alpha]_D = +103^\circ$ in alkoholischer Lösung. Enthält keine freie OH-Gruppe und gibt daher mit Ferrichlorid keine Farbenreaktion (4 OCH_3 -Gruppen).

Die Opiumnebenbasen Laudanin, Laudanidin, (Tritopin) und Codamin sind isomer. Sie entsprechen der Formel $C_{20}H_{25}NO_4$ und unterscheiden sich vom Laudanosin durch das Fehlen einer CH_3 -Gruppe. Laudanin und Laudanidin sind optische Isomere. Laudanin ist die inaktive Form. F. = 165° . Leicht löslich in Benzol, Chloroform, heißem Alkohol, schwer in kaltem und Äther. Entsprechend der freien Phenolgruppe löslich in Alkalien. Mit Ferrichlorid grüne Färbung.

Laudanidin ist die l-Form; $[\alpha]_D = -88^\circ$. F. $184-185^\circ$. Damit identisch ist das Tritopin², das E. Kauder³ 1890 als neue Opiumbase beschrieben hatte. Das Codamin enthält die freie OH-Gruppe im Benzolkern des Isochinolins⁴, die vorgenannten im Benzolkern der Benzylgruppe. Codamin ist daher ebenfalls in Alkalien löslich, gibt auch die grüne Farbenreaktion mit Ferrichlorid. Früher waren nur 2 Methoxylgruppen nachgewiesen worden. Aus Äther in hexagonalen Prismen, die in Wasser schwer, leicht in organischen Solventien löslich sind. F. = 126° . Starke Base.

Xanthalin, $C_{20}H_{19}NO_5$, bildet gelb gefärbte Salze. Die freie Base ist in Wasser und Alkalien unlöslich, enthält 4 OCH_3 -Gruppen wie Papaverin, aus welchem es durch Oxydation mit Permanganat in der Kälte

1) A. Pictet und G. H. Kramers, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 1329 (1910). — Über mikrochemische Reaktionen auf Papaverin und deren Empfindlichkeit s. M. Wagenaar, Pharm. Weekblad **64**. 1085 (1927).

2) E. Späth und R. Seka, Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 1272 (1925).

3) E. Kauder, Arch. d. Pharm. **228**. 424 (1890).

4) E. Späth und H. Epstein, Ber. d. d. chem. Ges. **59**. 2791 (1926). — **61**. 334 (1928).

auch erhalten werden kann (Papaveraldin).¹ Es ist das dem Papaverin entsprechende Keton. F. 210°.

Porphyroxin², $C_{19}H_{23}NO_4$, schwach gelbe oder farblose Prismen, F. 134°. $[\alpha]_D = -140^\circ$. Löslich in Wasser, Chloroform, wenig in Alkohol, unlöslich in Alkalien. An der Luft färben sich die Lösungen in verdünnten Säuren rot. Ebenso löst Schwefelsäure mit roter Farbe. Der Zusammenhang dieses Alkaloids mit den in ihrer Konstitution aufgeklärten Opiumbasen ist unbekannt. Ebenso sind konstitutiv noch unerforscht die Alkaloide Meconidin, Papaveramin und Lanthopin.

Meconidin, $C_{21}H_{23}NO_4$, bildet eine amorphe gebliche Masse, die bei 58° schmilzt. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Alkalien.

Papaveramin, $C_{21}H_{25}NO_6$, dünne Prismen, F. 128°. Unlöslich in Wasser und Alkalien, leicht in Alkohol und Chloroform.

Lanthopin, $C_{23}H_{25}NO_4$, Prismen, F. 200°.

Narcotin, $C_{22}H_{23}NO_7$, kristallisiert aus Alkohol oder Äther in Nadeln, die bei 176° schmelzen. Unlöslich in kaltem Wasser, schwer löslich in heißem Wasser und in Äther, leichter in Alkohol, Benzol und Chloroform. In neutraler Lösung linksdrehend, in saurer rechtsdrehend. Es ist in der Kälte in Alkalien unlöslich, in der Wärme löslich unter Sprengung der Lactonbindung und Bildung unbeständiger Salze.

Im Gegensatz zu den meisten Opiumalkaloiden reagiert Narcotin nicht alkalisch und schmeckt auch nicht bitter. Es kann durch organische Lösungsmittel (Chloroform) auch aus sauren (weinsauen) Lösungsmitteln, ähnlich wie Colchicin (s. S. 139), aufgenommen werden (Verfahren nach Stas-Otto).

Konzentrierte Schwefelsäure löst mit grünlicher Farbe, die in Rotgelb und Rot nach längerem Stehen oder Erhitzen übergeht.³

Gnoscopin, $C_{22}H_{23}NO_7$, Nadeln, F. 230°. ist wahrscheinlich im Opium nicht als solches enthalten, sondern entsteht aus dem leicht racemisierbaren Narcotin, dessen d,l-Verbindung es darstellt.⁴ Läßt sich auch in d- und l-Narcotin (das natürliche Alkaloid) spalten.⁵

Oxynarcotin, $C_{22}H_{23}NO_8$, nannten Beckett und Wright⁶ ein bei der Aufarbeitung von Opiumrückständen erhaltenes Alkaloid; kristallinisches Pulver, wenig löslich in Wasser und Alkohol, noch weniger in

1) B. Dobson u. W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. **99**, 135 (1911). — M. Freund u. H. Beck, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 3321 (1904).

2) J. N. Rakshit, Journ. Chem. Soc. **115**, 455 (1919).

3) Weitere Farbreaktionen s. A. Wangerin, Pharm. Ztg. **48**, 607 (1903).

4) P. Rabe u. A. McMillan, Annal. d. Chem. **377**, 223 (1910).

5) W. H. Perkin u. R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **99**, 775 (1911).

6) Beckett und Wright, Journ. Chem. Soc. **39**, 461 (1876).

andern organischen Lösungsmitteln. Bei der Spaltung soll es sich ganz ähnlich wie Narcotin verhalten, aber statt der Aldehydsäure Opiansäure, die um ein Sauerstoffatom reichere Hemipiansäure (s. unten), bilden.

Nach Rabe und Mc Millan¹ soll dieser Verbindung die Konstitution eines Nornarceins und damit die Zusammensetzung $C_{23}H_{25}NO_8$ zukommen. Gadamer und v. d. Bruck² halten es für ausgeschlossen, durch Oxydation von Narcotin zu einem Oxynarcotin, wie es Beckett und Wright beschrieben, zu gelangen. Die Oxydationsversuche wurden mit Quecksilberacetat ausgeführt. Oxydiert man Narcotin mit Wasserstoffsuperoxyd so erhält man ein Narcotin-N-Oxyd ohne weitergehende Zerlegung des Moleküls.³

Narcein, $C_{23}H_{27}NO_8$, kristallisiert mit 3 Mol. H_2O in Prismen oder Nadeln; bei 100° werden nur 2 Mol. H_2O abgegeben. F. 170° , wasserfrei zwischen $140-145^\circ$. Wenig löslich in kaltem Wasser oder Alkohol, weit löslicher in der Wärme. Optisch inaktiv. Schwache Base, löslich in Alkali und Ammoniak. Bildet Metallsalze mit einem Molekül des Lösungsmittels und gutkristallisierende Salze mit Säuren. Das salzsaure Salz kristallisiert in der Wärme mit 3, in der Kälte mit $5\frac{1}{2}$ Mol. Wasser. Verdünnte Jodlösung färbt das feste Narcein blau, Chlorwasser und Ammoniak geben eine blutrote Färbung.⁴

Cryptopin, $C_{21}H_{23}NO_5$, hat seinen Namen erhalten, weil es als „verborgenes“, seltenes Opiumalkaloid angesehen wurde. Indisches Opium soll indessen 0,3% Cryptopin enthalten⁵ und das Alkaloid ist insofern alles eher als verborgen, als es seine Anwesenheit durch Farbenreaktionen leicht erkennen läßt, die man allerdings früher⁶ als dem Papaverin und vielleicht noch andern Opiumalkaloiden eigen betrachtete. Papaverin kann mehrere Prozente Cryptopin enthalten; Cryptopin kann aus dem Rohpapaverin gewonnen werden. Zur Trennung der beiden Alkaloide benutzten Pictet und Kramers die sauren Oxalate. Jenes des Papaverins ist schwerer löslich, kristallisiert aus, während das des Cryptopins in der Mutterlauge bleibt. Das gereinigte Cryptopin kristallisiert aus Alkohol in Prismen; F. $= 218^\circ$. Kaum löslich in Wasser und Alkalien, Äther und Benzol, löslich in warmem Alkohol. Optisch inaktiv. In alkoholischer Lösung schwach alkalisch reagierend.

1) P. Rabe und A. Mc Millan, *Annal. d. Chem.* **377**. 231 (1911).

2) J. Gadamer und G. v. d. Bruck, *Arch. d. Pharm.* **261**. 117 (1923).

3) A. M. Drummond und A. Mc Millan, *Journ. Chem. Soc.* **129**. 2702 (1926).

4) Über mikrochemische Reaktionen des Narceins s. M. Waagener, *Pharmac. Weekblad* **64**. 354 (1927). — Nach Dawson [*Chem. News* **106**. 18 (1912)] soll Narcein in reichlicher Menge in den Beeren der javanischen Caprifoliaceae *Diervillea florida* vorkommen.

5) H. E. Watt, *Pharm. Journ.* **46**. 147 (1918).

6) A. Pictet und G. H. Kramers, *Ber. d. d. chem. Ges.* **43**. 1329 (1910).

Konzentrierte Schwefelsäure gibt eine blauviolette Färbung, die beim Stehen an der Luft oder beim Erhitzen grün wird. Auch die Reagentien nach Erdmann, Fröhde, Mandelin, Labat geben Färbungen, während reines Papaverin ungefärbt bleibt.

Protopin, $C_{20}H_{19}NO_5$, dem Cryptopin konstitutiv sehr nahe verwandtes Alkaloid, das sich nur in kleiner Menge im Opium vorfindet, in anderen Papaveraceen und Fumariaceen (Fumarin, Macleyin) aber recht verbreitet und in größeren Mengen auftritt. Es ist nachgewiesen bei: *Eschscholtzia californica*, *Bocconia frutescens*, *B. cordata* (*Macleya cordata*), *Glaucium luteum*, *Sanguinaria canadensis*, *Chelidonium majus*, *Argemone mexicana*, *Dicentra formosa*, *D. spectabilis*, *D. cucullaria*, *D. pusilla*, *Adlumia cirrhosa*, *Stylophorum diphyllum*, *Fumaria officinalis*, verschiedene *Corydalis*-arten. Die Wurzel von *Dicentra* (*Diclytra*) *spectabilis* enthält 1% Protopin und dürfte sich für die Gewinnung am besten eignen.¹

Protopin kristallisiert aus Chloroform-Alkohol in monoklinen Prismen. $F. = 208^\circ$. Unlöslich in Wasser und Alkalien, schwer in Alkohol und Äther (1:1000), leicht in Chloroform. Optisch inaktiv. Konzentrierte Schwefelsäure färbt die Kristalle erst gelb, dann über blau violett.

Das wichtige Problem einer verlässlichen und genügend einfachen Methode zur Bestimmung des Morphins im Opium ist sehr häufig bearbeitet worden und hat zu einer recht umfangreichen Literatur geführt. In verdienstvoller Weise hat A. Jermstad² alle wichtigeren Methoden, die bis 1920 veröffentlicht wurden, nachgeprüft und einer Kritik unterworfen. Jermstads Arbeit führte zu dem Ergebnis, „daß keine bisher vorgeschlagene Methode völlig einwandfrei ist. Aus diesem Grunde haben wir eine Modifikation der Helfenberger-Methode ausgearbeitet, die zwar nicht die endgültige Lösung des Morphinbestimmungsproblems bedeuten dürfte, aber den wissenschaftlichen Fortschritten und vor allem den Bedürfnissen des praktischen Apothekers Rechnung trägt.“

Jermstad unterscheidet 6 Gruppen von Methoden: 1. Alkoholmethoden³, 2. Wassermethoden⁴, 3. Kalkmethoden, 4. Fällungs-

1) J. Gadamer, Apoth.-Zeitg. 16. 621 (1901). — P. W. Danckwortt, Arch. d. Pharm. 250. 590 (1912).

2) A. Jermstad, Monographie und Kritik der Methoden zur Bestimmung des Morphins im Opium. Dissertat. Basel 1920. — Frühere Zusammenstellungen: Hager, Handbuch d. pharm. Praxis (1883). Mitteilung von 37 Methoden. — Picard, Dissertat. Lyon 1906. — Franke, Apoth.-Zeitg. 1908.

3) Bei diesen wird Alkohol als Extraktionsmittel verwendet. Sie sind die ältesten Methoden und gehen auf den Apotheker Guillermond in Lyon zurück [Journ. de pharm. 14. 436 (1828)].

4) Hier wird das Opium mit Wasser behandelt und das extrahierte Morphin mittels Alkalien aus der wässrigen Lösung gefällt. Die ersten Angaben stammen von

Reduktionsmethoden. 5. Polarimetrische Methoden und 6. solche, die in diesen 5 ersten Gruppen nicht unterzubringen sind. Von allen diesen seit dem Jahre 1828 angegebenen Methoden haben praktische Bedeutung nur die Wassermethoden, zu denen die eben genannte Helfenberger Methode gehört, und die Kalkmethoden erlangt. Die Kalkmethoden der Arzneibücher geben aber nach Jermstad wenig übereinstimmende Resultate, die zu hoch sind, weil das gewonnene Morphin unrein ist. „Wird das Morphin durch Behandlung mit Benzol und Alkohol von Narcotin und Calciummerconat befreit, so stimmen die nach den Kalkmethoden gefundenen Werte mit denen der Helfenberger-Methode überein.“ Nach der Kalkmethode¹ wird Morphin in den Pharmakopöen von England, der Vereinigten Staaten, Frankreich, Holland, Japan und Spanien bestimmt. Die anderen Arzneibücher haben meist die Helfenberger-Methode aufgenommen. „Von den nichtoffizinellen Wassermethoden sind nur die von Dieterich² (vereinfachte Helfenberger-Methode), Frey³ und Thoms⁴ vorgeschlagenen Verfahren brauchbar. Die Methoden von Hauke⁵ und Léger-Picard⁶ geben zu niedrige, diejenige von Merck⁷ zu hohe Resultate.“

Von den von Jermstad nachgeprüften nichtoffizinellen Kalkmethoden erwies sich einzig die von Beckurts⁸ angegebene als brauchbar.

Äther ist dem Essigäther bei der Morphinbestimmung vorzuziehen, Methylrot dem bisher bei der Titration des Morphins als Indikator benutzten Jodeosin.

„Versuche mit reinem Morphin führten zu dem Ergebnis, daß die Helfenberger-Methode bei Opiumsorten, welche weniger als 5 % Morphin enthalten, viel zu niedrige Werte anzeigt. Bei Opiumsorten mit 7—13 % Morphin sind die gefundenen Resultate sehr gleichmäßig (92,48—92,74 % der Theorie). Bei Opium mit 15 und 16 % Morphin sind die Werte etwas höher (rund 94 %).“ (Jermstad S. 149.)

Thiboumery (1839). Die sogenannte Helfenberger-Methode ist das Ergebnis zahlreicher Untersuchungen, die von Eugen Dieterich und anderen Forschern ausgeführt und hauptsächlich in den Helfenberger Annalen veröffentlicht wurden.

1) Bei dieser Methode wird Opium selbst oder werden wässrige Opiumauszüge mit Kalkmilch behandelt. Morphin geht dabei in Lösung, Narcotin bleibt ungelöst zurück. Die Kalkmethoden sind umständlicher als die Helfenberger-Methode. Beide Methoden geben nach Jermstad die gleichen Resultate, „wenn man die nach den Kalkmethoden gefundenen Werte in reines, wasserfreies Morphin umrechnet“.

2) E. Dieterich, *Helfenberger Annalen* 1886—1895, S. 127.

3) Frey, *Expreßanalysen*. Wien 1911, S. 18.

4) Thoms, *Über Mohnbau und Opiumgewinnung*. Berlin 1907, S. 54.

5) Hauke, *Pharm. Post* 1904, S. 49.

6) Léger, *Journ. de pharm.* 17. 553 (1903). — A. u. A. Petit, ebd. 21. 107 (1905).

— Picard, *Dissert.* Lyon 1906.

7) Mercks Jahresbericht 1901, S. 10.

8) Beckurts, *Pharmaz. Zentralh.* 1887, S. 184.

Jermstad empfiehlt die folgende Modifikation der Helfenberger-Methode für den Text der Pharmakopöen¹: „6 g Opiumpulver reibt man mit 6 g Wasser zu einem gleichmäßigen Brei an, spült die Menge mit Wasser in ein gewogenes Kölbchen und bringt sie durch weiteren Wasserzusatz auf 54 g Gesamtgewicht. Man läßt während einer halben Stunde unter häufigem Schütteln stehen und filtriert dann durch ein trockenes Filter von 10 cm Durchmesser. 40 g des Filtrats versetzt man mit 2 g Normalammoniak (17 g Ammoniak und 83 g Wasser), mischt durch Schwenken und filtriert sofort² durch ein trockenes Filter von 10 cm Durchmesser. 36 g des Filtrats mischt man in einem Kölbchen mit 7 g Äther, fügt 4 g Normalammoniak hinzu, schließt das Kölbchen und schüttelt 10 Minuten lang kräftig. Dann setzt man 10 ccm Äther hinzu, läßt eine halbe Stunde stehen, gießt nach vorsichtigem Schwenken die Ätherschicht soweit wie möglich durch ein glattes Filter von 8 cm Durchmesser ab, fügt nochmals 10 ccm Äther hinzu und wiederholt das Abgießen. Dann bringt man den Inhalt des Kölbchens mit der geringen überstehenden Ätherschicht ohne Rücksicht auf die im Kölbchen bleibenden Kristalle auf dasselbe Filter und spült Kölbchen und Filter dreimal mit je 5 ccm äthergesättigtem Wasser nach. Nach dem Aus-tropfen des Kölbchens und vollständigem Abtropfen des Filters trocknet man beide bei 100°.

Dann bringt man die Hauptmenge des Filterinhalts in das Kölbchen, gibt 25 ccm Zehntelnormal-Salzsäure hinzu, schwenkt um, bis die Kristalle gelöst sind, stellt Trichter und Filter auf einen Kolben von 200 ccm Inhalt, gießt die Lösung auf das Filter und spült Kölbchen und Filter mit etwa 75 ccm Wasser nach. Nach Zusatz von 5 Tropfen Methylrot läßt man soviel Zehntelnormal-Natron zufließen, bis die Farbe der Flüssigkeit von rot in gelb umschlägt. Zur Erzielung dieser Färbung sollen nicht mehr als 11 und nicht weniger als 8 ccm Lauge erforderlich sein, was einem Gehalt von 10—12 % wasserfreiem Morphin entspricht (1 ccm Zehntelnormal-Salzsäure = 28,5 mg wasserfreies Morphin).“

Seit der Veröffentlichung von Jermstad sind weitere Überprüfungen, Vorschläge für Verbesserungen alter und neue Morphinbestimmungsmethoden veröffentlicht worden.³

1) Der Text lehnt sich im wesentlichen an die Fassung des schweizerischen Arzneibuchs an (Pharmak. Helv. IV. 1907, S. 324).

2) Durch dieses sofortige Filtrieren wird Narcotin entfernt, ohne daß Morphin mitgerissen wird (E. Dieterich, Helfenberger Annal. 1897, S. 109). Der Rest des Narcotins bleibt im Äther gelöst, während das Morphin durch die zweite Ammoniakzufuhr allmählich auskristallisiert.

3) A. C. Abraham und J. Rae, Americ. Journ. of Pharm. 99. 570 (1927). — J. R. Nicholls, Pharm. Journ. 109. 443 (1922). — A. K. Balls u. W. A. Wolff, Journ. Biol. Chem. 80. 379 (1928).

R. Eder¹ beschreibt als neues Verfahren der Morphinbestimmung im Opium die Benzolmethode. Das Wesen und die Nachteile der beiden vorherrschenden Methoden werden wie folgt angegeben: Das Prinzip der Helfenberger-Methode beruht darauf, in einem wässerigen Opiumauszug durch einen ersten dosierten Ammoniakzusatz die Hauptmenge der Nebenalkaloide auszufällen, dann durch Zusatz von überschüssigem Ammoniak bei Gegenwart von Äther das Morphin zu fällen, dasselbe durch Äther von den Resten der Nebenalkaloide und durch Trocknen bei 100° von anhaftendem Ammoniak zu befreien und dann entweder titrimetrisch oder gravimetrisch Morphin zu bestimmen. Das erhaltene Morphin ist meist rein, doch sind die Gehalte niedriger als bei der Kalkmethode.

Diese benützt zur Extraktion und Trennung des Morphins von den hauptsächlichsten Nebenalkaloiden die Eigenschaft des Morphins (auch des Narceins, Pseudomorphins und Laudanins) zum Unterschiede von den anderen Nebenalkaloiden mit Kalk eine wasserlösliche Verbindung, ein Phenolat, zu bilden. Die von den Nebenalkaloiden abfiltrierte, wässrige Lösung der Morphinkalkverbindung wird dann mit Ammoniumchlorid versetzt und das Morphin dadurch ausgefällt (Narcein bleibt dabei in Lösung). Das ausgefällte Morphin wird mit Äther gewaschen und hierauf, wie bei der Helfenberger-Methode, entweder durch Wägung oder durch Titration bestimmt. Bei dieser Methode wird eine vollständige Extraktion des Morphins angenommen, doch führen die meisten Ausführungsformen zu unreinem Morphin (siehe oben). Es kann noch Calcium und Nebenalkaloide enthalten und muß unbedingt auf Gehalt an reinem Morphin näher untersucht werden.

Die Größe der Morphinverluste hängt bei beiden Methoden wesentlich vom p_H -Wert und vom Volumen der Mutterlauge ab, aus der das Morphin gefällt worden ist.

Bei der Benzolmethode werden die Alkaloide zunächst wie bei der Helfenberger mit Wasser aus dem Opium extrahiert. Im wässerigen Auszug werden die gesamten Alkaloide mit Ausnahme des Narceins ausgefällt durch einen Alkalizusatz, der so berechnet ist, daß in der alka-

Zur Bestimmung des Morphins in wässriger Lösung s. auch H. Baggesgaard-Rasmussen und Sv. A. Schou, Dansk. Tidsskr. Farmaci 2. 233. (1928). — Nach L. David, Ber. ungar. pharm. Ges. 2. 103 (1927) gibt das Verfahren von Débourdeaux, nach welchem das französ. und engl. Arzneibuch sich richten, die besten Resultate. Die erhaltenen Werte liegen stets ca. 1,5 % unter den tatsächlichen. G. P. Scholtz, ebd. 3. 435 (1927) ersetzt in der Methode von Débourdeaux den Kalk durch Baryt, weil die Löslichkeit des Morphins in der Kalkmilch auch durch den Zusatz von Ammoniumchlorid nicht ganz aufgehoben wird. Eine Ausführungsform der Kalkmethode s. a. H. Dieterle, Arch. d. Pharm. 261. 87 (1923).

1) R. Eder, Festschrift f. Alex. Tschirch, Leipzig 1926. — R. Eder und H. Märki, Schweiz. Apoth.-Zeitg. — Wissensch. Beilage 1927, Nr. 2, S. 21. — Siehe auch V. Macri, Bull. Soc. chim. 67. 129 (1928).

lischen Mutterlauge möglichst wenig Morphin gelöst bleibt. Nach Untersuchungen von Kolthoff¹ ist dies bei einem p_H -Wert der Mutterlauge von 9,1 der Fall. Zwecks Trennung des Morphins von den ebenfalls ausgefällten Nebenalkaloiden wird nun mit Benzol geschüttelt, welches die Nebenalkaloide verhältnismäßig leicht löst, während Morphin in diesem Lösungsmittel praktisch unlöslich ist. Entgegen früheren Untersuchern (W. Müller, Florio, E. Schmidt, Prescott), die eine größere Löslichkeit des Morphins in Benzol angaben (1:1600 bis 1:8930), fand Anneler² nur eine Löslichkeit von 1:100 000, was Eder bestätigen konnte. Die Löslichkeitsunterschiede der Opiumalkaloide in Äther sind weit geringer, so daß man heute wohl kein besseres organisches Trennungsmittel für Morphin und die anderen Alkaloide des Opiums als Benzol angeben kann.

Da das Morphin gleichzeitig basische und saure Eigenschaften besitzt, ist es nötig, zur möglichst quantitativen Ausfällung der Morphinbase sich einer Pufferlösung zu bedienen, die einem p_H -Wert entspricht, der dem isoelektrischen Punkt des Alkaloids gleichkommt.³ Eder verwendet zur Fällung eine Pufferlösung von Natriumcarbonat-Natriumbicarbonat, die ein p_H von 9,1 sicherstellt. In dieser Lösung bleibt Narcein gelöst, während die übrigen Nebenalkaloide durch das Benzol entfernt werden. Das nach dieser Methode erhaltene Morphin ist bräunlich gefärbt. Es läßt sich bestimmen durch Auflösen in überschüssiger 0,1 normaler Salzsäure und Rücktitration mit 0,1 normaler Natronlauge und Methylrot als Indikator (Mikrobürette). Die Fehlerquellen der Benzolmethode sind zum Teil bekannt und können berücksichtigt werden.

Über die Bestimmung des Morphins in der Gesamtheit der salzsäuren Salze der Opiumalkaloide (Pantopon) s. Anneler (l. c.). Über die Bestimmung der Gesamtnebenalkaloide sowie des Narcotins und des Papaverins im Pantopon und ähnlichen Präparaten s. Anneler.⁴ Bestimmung von Narcotin und Papaverin⁵, Codein.⁶ Neuere Literatur über einzelne Reaktionen.⁷ Weitere Literatur zur Analyse der Opiumalkaloide.⁸

1) J. M. Kolthoff, Pharm. Weekbl. **62**, 106, 190 (1925).

2) E. Anneler, Arch. d. Pharm. **250**, 193 (1912).

3) E. C. M. J. Hollmann, Pharm. Weekbl. **62**, 52, 127 (1925) verwendet als Puffergemisch Borax-Borsäure, Kolthoff Natriumbicarbonat bei der Bestimmung von Morphin im „Opium“ der Holländischen Pharmakopöe, 5. Ausgabe. Opium enthält salzsaure Opiumalkaloide und zwar auf 100 Teile Morphin 60 Teile Narcotin, 21 NaCl, 8 Papaverin, 5 Codein, 4 Thebain, 2 Narcein.

4) E. Anneler, Arch. d. Pharm. **258**, 130 (1920).

5) H. E. Annett und M. N. Bosse, The Analyst **48**, 53 (1923).

6) H. E. Annett u. R. Sanghi, ebd. **48**, 16 (1923). — J. N. Rakshit, ebd. **46**, 484 (1921).

7) Farbreaktionen der wichtigeren Opiumalkaloide: Ch. C. Fulton, Journ. Lab. clin. Mediz. **13**, 750 (1928). — Unspezifität der Reaktion nach Marquis: E. A. Magiera und E. V. Levine, ebd. **12**, 773 (1927). — Pikrate der Opiumalkaloide: C. W. Mapletorpe und N. Evers, Pharm. Journ. **115**, 137 (1925).

8) H. Bauer, Analyt. Chemie der Alkaloide. 1921.

Mikrochemie. Lokalisation, Phytochemie. Über die Extraktion der Alkaloide und deren Trennung und mikrochemischen Nachweis (Narcotin, Papaverin, Narcein, Thebain, Codein, Morphin) berichtete Kerbosch.¹ Zum Nachweis und der Unterscheidung von Codein und Morphin wurde Cäsiumcadmiumjodid benützt. Zur Unterscheidung eignet sich auch die Reaktion mit Sublimat und Kaliumbromid nach Behrens.²

Die ersten Versuche über Lokalisation der Opiumalkaloide rühren von G. Clautriau (1899) her. Er nimmt an, Morphin, vielleicht auch Narcotin und Narcein nachgewiesen zu haben. Die Alkaloide sind nicht bloß im Milchsafft, sondern auch in der Epidermis, besonders jener der Frucht enthalten. Gegen die Basis zu nimmt der Alkaloidgehalt des Stengels ab. Die Wurzelepidermis ist alkaloidfrei. Clautriau fand die Samen ebenfalls alkaloidfrei, während Kerbosch im Samen etwas Narcotin fand, das beim Keimen schnell zunimmt. In der Keimpflanze sollen nacheinander entstehen: Narcotin, Codein, Morphin, Papaverin, Thebain. Nach van Itallie und van Toorenburg³ enthalten die Samen der Varietät nigrum geringe Mengen von Codein und Morphin. Da junge Mohnpflanzen in Indien als Salat gegessen werden, können sie wohl nicht mehr als Alkaloidspuren enthalten. Nach Clautriau treten die Alkaloide tatsächlich erst auf, wenn die Pflanzen eine Länge von 10 — 15 cm erreicht haben. In der blühenden Pflanze sind die Alkaloide in allen Teilen bis auf die Staubgefäße enthalten. Beim Absterben der Pflanze und Trockenwerden der Frucht verschwinden die Alkaloide immer mehr.

Nach Ravenna⁴ steigern Verletzungen den Morphingehalt in der reifen Kapsel. Daß Morphin im frischen Mohnsaft schon vorgebildet ist, zeigten auch (s. S. 482) Goris und Vischniac.⁵ A. Müller⁶ fand die Samen von *Papaver somniferum* alkaloidfrei. Nach 14-tägiger Keimung lassen sie sich erst in geringer Menge nachweisen. Dann steigt der Alkaloidgehalt bis nach dem Abblühen an. Dieser Anstieg ist aber nicht regelmäßig und hängt von der Beleuchtungsintensität ab. Nach längeren Perioden trüben Wetters verschwanden die Alkaloide bis auf Spuren wieder. Während der Samenreifung nimmt der Alkaloidgehalt der Pflanze ab, und zwar verschwinden dort, wo in stickstofffreier Nährlösung keine neue Stickstoffzufuhr ermöglicht wird, die Alkaloide so gut wie völlig

1) M. G. Kerbosch, Arch. d. Pharm. **248**, 536 (1910). — L. van Itallie und Kerbosch, ebd. **248**, 609 (1910).

2) H. Behrens, Mikrochem. Analyse organ. Verbind. Heft 3. — S. a. F. Emich, Lehrbuch d. Mikrochemie. S. 194. — Reaktionen mit reinen Opiumalkaloiden. — O. Tunnmann, Pflanzenmikrochemie. S. 297.

3) L. van Itallie u. J. A. van Toorenburg, Pharm. Weekblad. **52**, 1601 (1916).

4) C. Ravenna, Staz. sperim. agrar. ital. **57**, 5, (1924).

5) A. Goris u. Ch. Vischniac, Bull. Scienc. Pharmac. **22**, 257 (1915).

6) A. Müller, Arch. d. Pharm. **252**, 280 (1914).

und sind selbst in den Kapselwänden nur noch spurenweise nachweisbar. Können Stickstoffverbindungen aber aus dem Boden aufgenommen werden, dann sind kleine Mengen von Alkaloiden auch nach der Samenreifung im Stroh zu finden. Aus diesen Erscheinungen folgert Müller, daß die Alkaloide zur Eiweißsynthese verbraucht werden.

1. Morphingruppe

Chemische Eigenschaften und Konstitution. Die Zusammensetzung des Morphins wurde 1831 von Liebig ermittelt, von Laurent 1848 berichtigt. Wir schreiben sie heute: $C_{17}H_{19}NO_3$.

Von den drei Sauerstoffatomen gehört eines einem Phenolrest an, dafür spricht die Löslichkeit des Morphins in Alkali unter Bildung von Salzen, die ein Metallatom enthalten, sowie die Bildung von Äthern (Codein).

Das zweite Sauerstoffatom steht in einer alkoholischen Hydroxylgruppe.

Das dritte ist indifferent, daher ätherartig gebunden; das Morphin vermag nur Diacetyl-, Dibenzoylverbindungen usw. zu bilden.

Bei der Kalischmelze gibt Morphin Protocatechusäure, was auf o-ständige Sauerstoffatome hinweist.

Der Stickstoff ist tertiär gebunden. Die erschöpfende Methylierung des gleich zu erwähnenden Methylmorphimethins ergab, daß er einem Ring angehöre. Die dritte Valenz ist durch eine Methylgruppe abgesättigt.

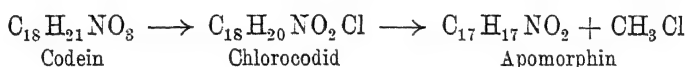
Bei der Spaltung durch alkoholische Kalilauge kann der stickstoffhaltige Rest $-C_2H_4-N-CH_3$ als Äthyl-methylamin abgespalten werden. Über die genaue Eingliederung dieses basischen Restes in die Stammsubstanz, die ein hydriertes Phenanthren darstellt, sind die Meinungen noch immer geteilt, die Konstitution des Morphins und damit auch jene des Codeins und Thebains daher noch nicht in allen Einzelheiten festgestellt¹.

Diese drei Alkaloide enthalten das Phenanthrenskelett bereits vorgebildet, denn durch den Abbau konnten Verbindungen erhalten werden, die auch durch die Synthese als Phenanthrenderivate sichergestellt werden konnten. Zum Phenanthren waren zuerst Vongerichten und Schrötter 1881 durch Destillation von Morphin über Zinkstaub gekommen.

1) Neuerdings bezeichnet Cl. Schöpf [Annal. d. Chem. **452**, 211, 232, 249 (1927) — **458**, 148 (1927)] die Formulierungen nach J. M. Gulland und R. Robinson, Mem. and Proc. Manchester Phil. Soc. **69**, (1925), Nr. 10, die er selbst mit seinen Mitarbeitern L. Winterhalder und F. Borkowsky durch weitere experimentelle Feststellungen zu unterstützen vermochte, als sicher begründet. Namhafte Forscher wie H. Wieland, J. v. Braun haben ebenfalls ihre älteren Formulierungen zugunsten jener von Gulland-Robinson und Schöpf aufgegeben. In unserer Darstellung werden wir aber schon aus historischen Gründen auch die anderen Formulierungen benutzen, vornehmlich diejenige nach Knorr und Hörlein (1907).

Die wichtigsten Einblicke in die Struktur des Morphins und Codeins¹ wurden gewonnen durch das Studium der Spaltungsprodukte des Methylmorphimethins. Dasselbe kann als erstes Zwischenprodukt bei der erschöpfenden Methylierung der genannten Alkaloide angesehen werden. Es entsteht bei der Destillation des Codeinmethylhydrats.

Die Konstitutionserforschung des Morphins ist in der Hauptsache durch jene seines im Hydroxyl des aromatischen Rings (beim Kohlenstoffatom 3) methylierten Derivats, also des 3-Methylmorphins oder Codeins erfolgt. Über die technische Darstellung des Codeins aus Morphin s. S. 486. Die Umwandlung wurde zuerst von Grimaux 1881 mittels Jodmethyl und Alkali durchgeführt. Bei der Einwirkung von konz. Salzsäure auf Morphin bei 100° findet keine Entmethylierung statt, vielmehr tritt Chlor an die Stelle eines Hydroxyls, das in Form eines Wassermoleküls austritt unter Bildung von Chlorocodid. Beim Erhitzen auf 150° mit Salzsäure zersetzt sich das Chlorocodid und geht unter Abspaltung von Chlormethyl in Apomorphin über, das aus dem Morphin direkt durch wasserentziehende Mittel wie Einwirkung starker Säuren entsteht. (Matthiesen und Wright 1869):



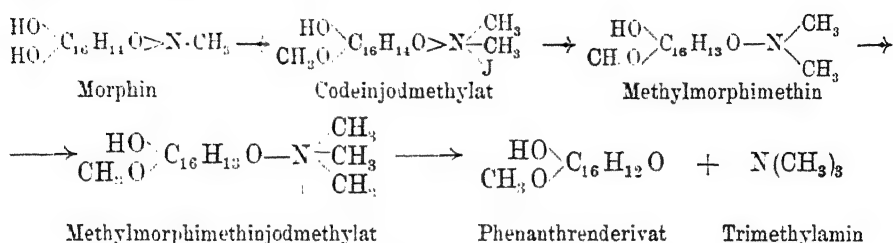
Damit war das Verhältnis zwischen Codein und Morphin noch vor der Gewinnung des ersteren aus Morphin mittels einer durchsichtigen Reaktion geklärt.

Nachdem Vongerichten und Schrötter (s. oben) bei der Zinkstaubdestillation des Morphins neben Ammoniak und einigen anderen Basen, wie Pyrrol und Pyridin auch Phenanthren gefunden hatten, konnten sie auch durch den milder und übersichtlicher verlaufenden Abbau der Alkaloide nach der Hofmannschen Methode zu Phenanthrenderivaten gelangen.

Morphin nimmt bei der Methylierung zwei Methylgruppen auf, unter Bildung von Codeinjodmethylat, es tritt also eine Methylgruppe an das Phenolhydroxyl, die andere an den Stickstoff. Die aus dem Jodmethylat durch Silberoxyd gewinnbare Ammoniumbase, das oben genannte Codeinmethylhydrat, wird beim Erwärmen des Jodmethylats mit Natronlauge gleich weiter gespalten unter Bildung des Methylmorphimethins. Durch Kochen des Jodmethylats dieser Verbindung mit Natronlauge entsteht Trimethylamin und ein stickstoffreies Spaltungsstück, dessen Destillation über Zinkstaub Phenanthren lieferte. Damit war klargestellt, daß schon

1) P. Kappelmeier, Die Konstitutionserforschung der wichtigsten Opiumalkaloide. 1912. — Fortschritte der Alkaloidchemie 1912—1918 s. G. Trier, Chem.-Zeitg. 1919, Nr. 37. — Die Arbeiten zur Konstitutionsforschung der Opiumalkaloide in den Jahren 1919—1927 sind ausführlich referiert von R. Seka im Handbuch d. biolog. Arbeitsmeth. Abt. I, Teil 11, S. 393.

im Morphin eine N-CH₃-Gruppe auftreten und daß diese in einem Ring angeordnet sein müsse, da die erschöpfende Methylierung erst in einer zweiten Stufe den Stickstoff herauszuholen erlaubte. Der Abbau des Morphins nach der Hofmannschen Methode zu stickstofffreien Verbindungen läßt sich also wie folgt darstellen:



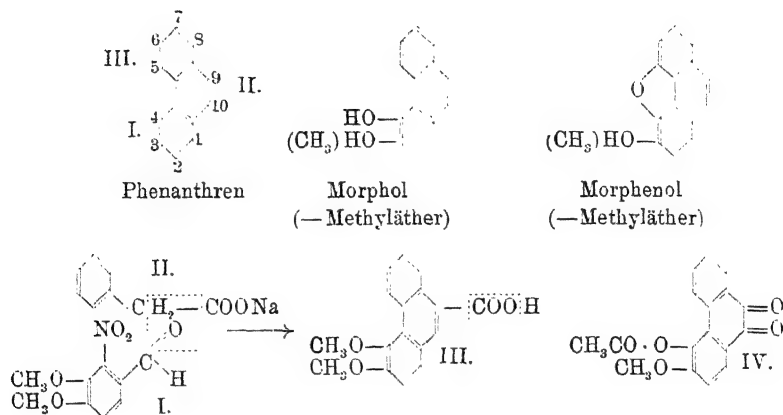
Das Methylmorphimethin kann noch in zweifacher Weise zu Phenanthrenverbindungen und Aminen abgebaut werden. Durch Einwirkung von Salzsäure, Essigsäureanhydrid, Natriumalkoholat einerseits, andererseits beim Erhitzen der Ammoniumverbindung seines isomeren Umlagerungsproduktes (β -Methylmorphimethin¹⁾ erhält man je nach den Versuchsbedingungen entweder das Morphol bzw. Morphenol oder deren Methyläther (bzw. Acetylverbindungen).

Morphenol gibt bei der Reduktion mit Natrium Morphol, mit Zinkstaub Phenanthren. Die Stellung der Sauerstoffatome in diesen Verbindungen und damit auch in den Alkaloiden, ergibt sich aus mehreren Beobachtungen:

Daß sie sich in o-Stellung befinden, darauf deutete nicht nur das bei der Kalischmelze des Morphins gewonnene Resultat, sondern auch der Farbstoffcharakter des Morpholchinons, der nach der Regel von Liebermann und Kostanecki vorzüglich bei solchen Chinonen zum Ausdruck kommt, die freie o-ständige Hydroxylgruppen, wie das Alizarin, enthalten. Dieses Morpholchinon besitzt, ebenso wie das entsprechende Morphenolchinon die Hydroxylgruppen beziehungsweise den Brückensauerstoff noch in unveränderter Weise. An den Stellen 9 und 10 können daher die ursprünglichen Sauerstoffatome der beiden Phenole nicht sitzen. Da nun auch gezeigt werden konnte, daß zwar bei der Oxydation des Morphols, nicht aber bei jener des Morphenols Phtalsäure erhalten wird, so ergab sich aus diesem Befunde allein die größte Wahrscheinlichkeit, daß das indifferente Sauerstoffatom die Stellen 4 und 5 verbinde, wie es unsere Formeln anzeigen. Damit wäre, bei der Symmetrie des Phenanthrenmoleküls die Konstitution der beiden Phenole eindeutig bestimmt gewesen.

1) Das β -Methylmorphimethin ist ein Umlagerungsprodukt des (α)-Methylmorphimethins, das bei der Spaltung desselben durch Essigsäureanhydrid entsteht und dem Abbau entgeht.

Diese Resultate konnten nun auch durch die Synthese bestätigt werden. Pschorr¹ und seine Mitarbeiter stellten das Dimethylmorphol dar, indem sie *v*-o-Nitrovanillinmethyläther (I.) mit phenylessigsaurem Natrium (II.) kondensierten, das erhaltene Produkt zum Amin reduzierten, sodann diazotierten und durch Einwirkung von Schwefelsäure die Verbindung unter Stickstoff- und Wasseraustritt zum Phenanthrenderivat (III.) kondensierten.



Bei der Destillation dieser Verbindung wurde Kohlensäure abgespalten und das gleiche Dimethylmorphol erhalten, das schon von Vongerichten² aus dem Morphin erhalten worden war.

Durch die Synthese³ des Acetylmethylmorpholchinons (IV.), die in ähnlicher Weise erfolgte, konnte dann gezeigt werden, daß der Phenolgruppe des Morphins, beziehungsweise der Methoxygruppe des Codeins tatsächlich die Stellung 3 zukomme, denn diese Verbindung erwies sich identisch mit der Acetylverbindung des Methylmorpholchinons von Vongerichten, während die ebenfalls synthetisierte Verbindung mit der Methylgruppe in Stellung 4 sich wesentlich vom Methylmorphol unterschied.

Das Morphenolchinon ist auch aus dem Phenanthren von J. Schmidt⁴ und seinen Schülern dargestellt worden. In Verfolgung seiner synthetischen Versuche, die ihn schon früher zu Isomeren des Morphenolchinons führten, fand Schmidt in dem 3-Nitrophenanthrenchinon ein geeignetes, wenn auch schwer erhältliches Ausgangsmaterial, um über das Amid und die Diazoverbindung zum 3-Oxyphenanthrenchinon zu gelangen; dieses

1) R. Pschorr, C. Sumuleanu und B. Jaekel, Ber. d. d. chem. Ges. **33**. 1810, 1826 (1900). — Synthese des Phenanthrens R. Pschorr, ebd. **29**. 496 (1896), des Thebaols ebd. **35**. 4400, 4410 (1902).

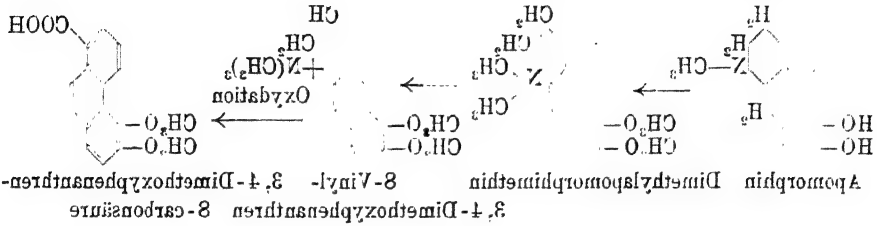
2) E. Vongerichten, Ber. d. d. chem. Ges. **33**. 1824 (1900).

3) R. Pschorr und H. Vogtherr, ebd. **35**. 4412 (1902).

4) J. Schmidt und J. Söll, ebd. **41**. 3696 (1908).

könnte durch Zitteren, Reduzieren, Disozieren und Umkochen in 3,4-Dioxyphenanthrenin oder Morpholin umgewandelt werden.

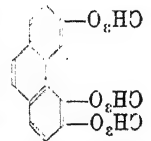
Bei der erschöpfenden Methylierung des 3-Methylmorphinethins und Destillation der Ammoniumbase erhält man, wie schon erwähnt wurde, das Morphenol; daneben entsteht Trimethylamin und Äthylen. Bei der gleichen Behandlung des Apomorphins, welches, wie oben bemerkt, durch wasserentziehende Medien aus dem Morphin entsteht, konnten Zwischenprodukte gefaßt werden:



Die so erhaltenen Dimethoxyphenanthren-carbonsäure konnte Paschortz in 3,4,8-Trimethoxyphenanthren überführen, die gleiche Verbindung, die er auch nach seiner Methode der Kondensation von Nitrovanillinäthern mit Phenyllessigsäure und deren Derivaten darstellen konnte.

In ähnlicher Weise erhielten Paschortz und seine Mitarbeiter beim Abbau des Thebains und Morphothebins (siehe unten) über die Vinylverbindungen, Trimethoxyphenanthren-carbonsäuren, die sich nicht als identisch erwiesen, in welchen, wie im Abbauprodukte des Apomorphins, die Carboxylgruppe sich in Stellung 8 befinden dürfte.

Über die Stellung der alkoholischen Hydroxylgruppe, die sowohl im Morphin, wie im Codein, nicht aber im Thebin in freier Form vorliegt, gab die Oxydation des Codeins Aufschluß. Bei der Morpholbildung wird diese Hydroxylgruppe als Wassermolekül abgespalten, wobei der pydrierte Ring III. des Phenanthrengerüsts aromatisch wird. Durch Oxydation des Codeins mit Chromsäure entsteht nun das von Ach und Knorr² dargestellte Codeinon, das bei der Spaltung mit Alkohol bei einer Temperatur von 150–160° 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren lieferte.³ Der Dimethyläther dieser Verbindung, das Methylthebasol, ist durch die Synthese in seiner Konstitution sichergestellt. Damit ist die Lage der 3-Sauerstoffatome im Morphin und seinen Verwandten bewiesen, da dem alkoholischen Hydroxyl Methylthebasol sein Platz in Stellung 6 zukommen muß.

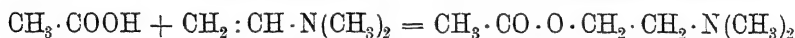
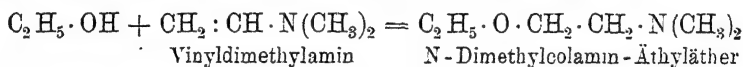


- 1) R. Paschortz, Ber. d. d. chem. Ges. **33**, 3124 (1906).
- 2) R. Paschortz, H. Einbeck und O. Spangenberg, ebd. **40**, 1992 (1907).
- 3) R. Paschortz und H. Busch, ebd. **40**, 2001 (1907).
- 4) Fr. Ach und L. Knorr, ebd. **36**, 3087 (1903).
- 5) L. Knorr, ebd. **37**, 3501 (1904).

Bei den früher und jetzt wieder erwähnten Spaltungen wird neben den Phenanthrenderivaten stets eine Base aus dem Molekülverband gelöst. Bei der Spaltung des Methyilmorphimethins mit Essigsäureanhydrid ist es, wie Knorr¹ erkannte, das Oxyäthyl dimethylamin (Dimethylamino-äthylalkohol, N-Dimethylcolamin), $C_4H_{11}NO$, $HO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$, bzw. sein Acetylderivat. Bei der Spaltung des Methyilmorphimethins mit Natriumäthylat entsteht der entsprechende Äthyläther, $C_2H_5 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$.

Da nach Knorrs Meinung diese Spaltungen nur hydrolytischer Art sein konnten, nahm er an, die Seitenkette $-CH_2 \cdot CH_2 \cdot NCH_3-$ sei vermittels des indifferenten Sauerstoffatoms an den Phenanthrenkern gebunden. Über die Lage dieses indifferenten Sauerstoffs und die Eingliederung der stickstoffhaltigen Seitenkette wurden Anschauungen entwickelt, die heute nur noch von historischem Interesse sind (Oxazin-Morpholin-Hypothese, s. Morpholin-Formel von Knorr, 1903, S. 508).

Die Unhaltbarkeit dieser ersten vollständigen Formulierungen der Morphin-Konstitution ergab sich aus verschiedenen Beobachtungen. Die synthetischen Morpholin-Phenanthren-derivate erwiesen sich wesentlich verschieden von Methyilmorphimethinen, denen sie nach der Knorrschen Formulierung hätten gleichen sollen. Einfachere synthetische Verbindungen (Naphtalan-Morpholine) unterschieden sich von den Morphin-abkömmlingen durch die ungemein leicht eintretende Spaltung in Hydramin (Alkoholamin) und Kohlenwasserstoff (Naphtalin). Auch die Entstehung von Äthyläthern und Acetylderivaten des Hydramins bei den Spaltreaktionen erschien eigentümlich, da ihre Bildung eher sekundär aus einem zunächst abgespaltenen Vinyldimethylamin sich erklären ließ:



Während also bei der sogenannten Morphenolspaltung die stickstoffhaltige Seitenkette nicht erhalten bleibt, sondern je nach Art der zu spaltenden Verbindung und den Versuchsbedingungen entweder als $CH_2 = CH_2$ (Äthylen) und Methylamin (Trimethylamin) oder als $>CH = CH_2$ (Vinylrest, siehe oben Apomorphinabbau) und Trimethylamin abgelöst wird, bleibt die Seitenkette in den erwähnten Spaltreaktionen mit Salzsäure, Alkoholat und Essigsäureanhydrid in Form der entsprechenden Derivate bestehen. Das offenbar primär entstehende Vinyldimethylamin $CH_2 = CH - N(CH_3)_2$ ist jedenfalls sehr wenig beständig, da es auch auf

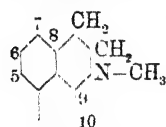
1) L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges., **22**, 1113 (1889).

2) L. Knorr, ebd. **37**, 3494 (1904). — Den gleichen Äthyläther erhält man auch bei der Spaltung von Codeinon- und Thebainjodmethylat durch Kochen mit Alkohol.

synthetischem Wege nicht erhalten werden konnte. Im Entstehungsmoment dürfte es aber bei der Spaltung im Sinne der eben genannten Gleichungen zu stabileren Verbindungen sich vereinigen.¹

Da also die isolierten Hydramine als sekundäre Spaltungsprodukte erkannt wurden, war die Annahme nicht länger haltbar, es handle sich um hydrolytische Abbauvorgänge, bei welchen Sauerstoffatome die Verbindung mit dem stickstoffhaltigen Rest vermittelten. Knorr gab seine „Oxazinhypothese“ auf, um zusammen mit Hörlein² einige Jahre später die sogenannte „Brückenformel“ aufzustellen, die seit 1912 als der wahrscheinlichste Ausdruck für die Konstitution des Morphins und Codeins betrachtet wurde. Von den verschiedenen vorgeschlagenen Modifikationen werden die neuerdings von Gulland und Robinson³, Cl. Schöpf⁴ begründeten bevorzugt (s. Tabelle der Konstitutionsbilder).

Zunächst aber schien die wahrscheinlichste Stellung des $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}\cdot\text{CH}_3$ -Restes die gleiche zu sein, die von Pschorr für das Apomorphin nachgewiesen worden war. Diese Formulierung gab dem Rest auch die gleiche Lage, die später noch durch verschiedene Synthesen für die natürlichen Nebenalkaloide der sogenannten Papaveringruppe sichergestellt wurde. Morphin und Codein wurden daher nach der von



Pyridininformel

Pschorr 1907 aufgestellten „Pyridininformel“ dargestellt, bis die Untersuchungen des Pseudocodeins und Oxycodins zeigten, daß die Haftstelle des $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NCH}_3$ -Rest nicht am C-Atom 8, sondern vermutlich bei C₅ sich befindet („Brückenformel“).

Die Haftstelle des Stickstoffatoms am C₉-Kohlenstoff des Phenanthrengerüsts ist, wie unsere Formelbilder zeigen, fast allgemein angenommen worden (s. aber die Morphinformel nach Gadamer und Klee). Daß dieses Stickstoffatom an einem der C-Atome der Phenanthrenbrücke 9 oder 10 sitzen muß, wurde experimentell wie folgt bewiesen:

Das Oxycodoin, das bei der Oxydation des Codeins mit Chromsäure neben Codeinon entsteht⁵, gibt ein Diacetylderivat, enthält also 2 Hydroxylgruppen. Beim Kochen seines Jodmethylats mit Natronlauge entsteht ein Oxymethylmorphimethin, das mit Essigsäureanhydrid gespalten

1) Auch die Bildung des Tetramethyläthylendiamins bei der Spaltung von Thebainjodmethylat durch Natronlauge (M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1357, 1897) kann erklärt werden durch Vereinigung von Vinylmethylamin mit dem daneben entstehenden Dimethylamin: $(\text{CH}_3)_2\text{NH} + \text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 = (\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$.

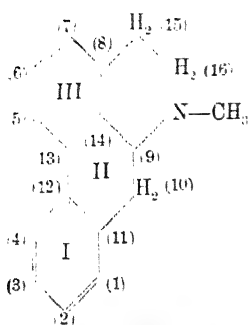
2) L. Knorr und H. Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. **40**, 3341 (1907).

3) J. M. Gulland und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **123**, 980, 998 (1923). — Mem. Manchester Phil. Soc. **69**, Nr. 10 (1925).

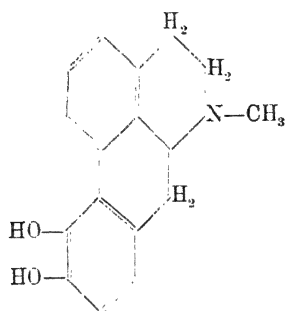
4) Cl. Schöpf, Annal. d. Chem. **452**, 211 (1927). — Cl. Schöpf u. L. Winterhalder, ebd. **452**, 232 (1927). — Cl. Schöpf u. F. Borkowsky, ebd. **452**, 249 (1927). — **458**, 148 (1927).

5) Fr. Ach und L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **36**, 3067 (1903).

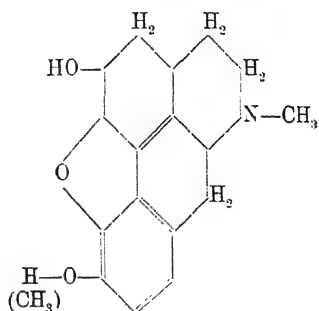
Konstitutionsbilder der Alkaloide der Morphingruppe:



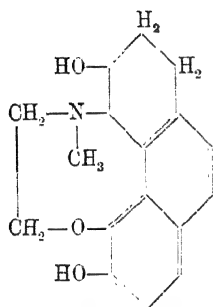
Aporphin
J. Gadamer 1925.



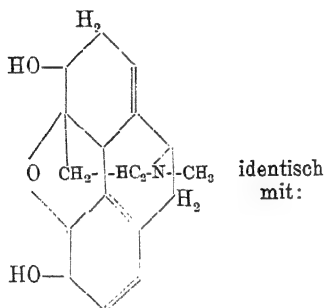
Apomorphin
R. Pschorr 1907. „Pyridin“-Formel nach Pschorr 1907.



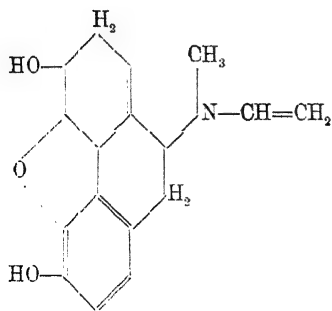
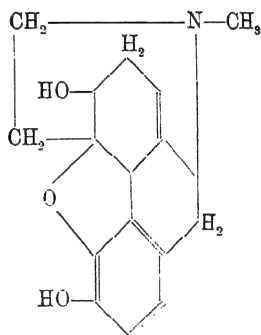
Morphin und Codein



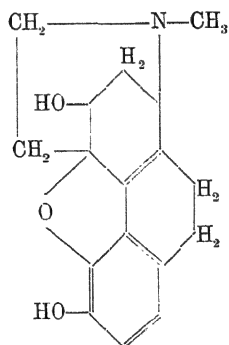
„Morpholin“-Formel
des Morphins nach Knorr 1903.



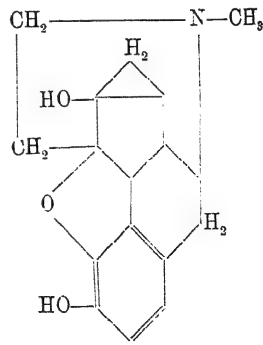
„Brücken“-Formel des Morphins
nach Knorr und Hörlein 1907.



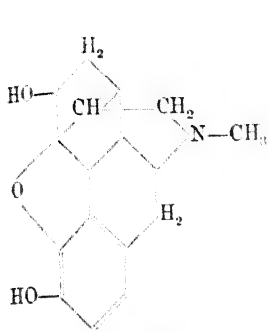
„Vinyl“-Formel des Morphins nach
Wieland u. Kappelmeier 1911.



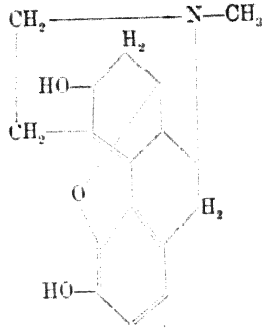
Morphin nach
Gadamer u. Klee 1913.



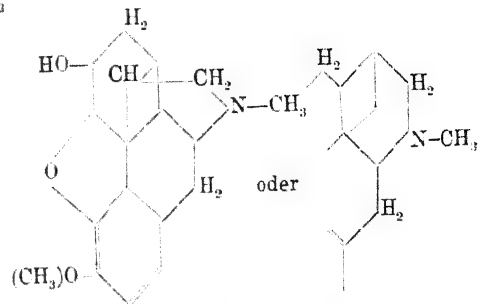
Morphin nach
J. v. Braun 1914.



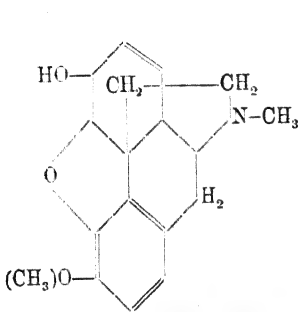
Morphin nach
Freund u. Speyer 1916.



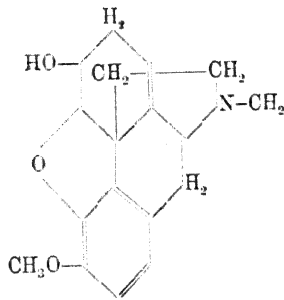
Morphin nach
Faltis 1917.



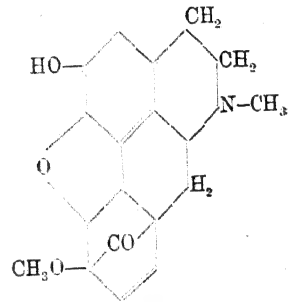
Morphin (Codein) nach
Gulland u. Robinson 1923.



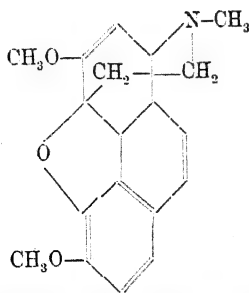
Morphin und Codein nach
Gulland u. Robinson (1925),
Cl. Schöpf (1927).



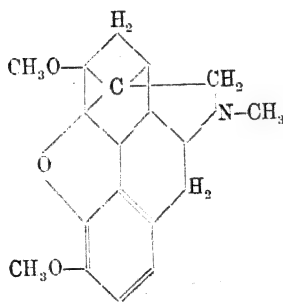
Neopin nach van Duin,
Robinson u. Smith 1926.



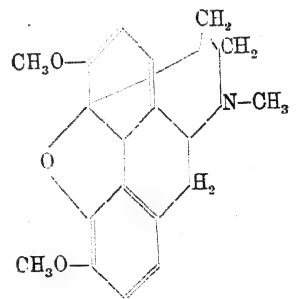
Porphyroxin nach
Rakshit 1926.



Thebain nach Freund 1905.

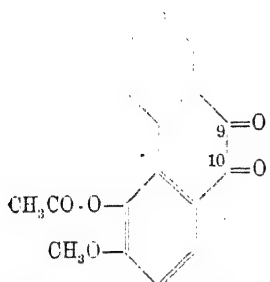


Thebain nach Freund
und Speyer 1916.



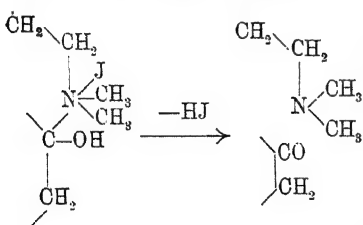
Thebain nach Knorr und
Hörlein 1907,
Wieland u. Small 1923.

wird in Dimethyläthanolamin, $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, und Methylodiacetyltrioxyphenanthren¹. Diese Verbindung mußte noch das bei Oxydation des Codeins eingetretene Hydroxyl enthalten. Wurde sie nun ihrerseits oxydiert², so wurde das in seiner Konstitution schon früher aufgeklärte Methylacetylmorpholchinon erhalten. Das bei der Codeinoxydation eingetretene Hydroxyl war also wieder eliminiert worden. Es hatte offenbar an einem der C-Atome, die nun in Ketongruppen umgewandelt wurden, stehen müssen. Da nun aber dieses neue Hydroxyl des Oxycodeins alkoholischen Charakter trug, muß die Phenanthrenbrücke 9, 10 in den natürlichen Alkaloiden hydriert sein.



Methylacetylmorpholchinon
(s. a. S. 504)

Es zeigte sich nun, daß zwar nach der Spaltung mit Essigsäureanhydrid jenes dritte Hydroxyl im stickstofffreien Phenanthrenkörper auftritt, die oben als Oxymethylmorphimethin bezeichnete Verbindung aber nur eine freie Hydroxylgruppe enthält, da sie nur ein Monoacetylderivat liefert. Dies wurde so erklärt³, daß bei der Hydrolyse des Oxycodeinjodmethylats sich ein ähnlicher Vorgang abspielt, wie bei der Bildung von Chinatoxinen aus Chinaalkaloiden (s. S. 414, Hydraminspaltung nach Rabe). Die beim Abbau des Oxycodeinjodmethylats erhaltene Base hat also Ketoncharakter und ist richtiger als Ketodihydromethylmorphimethin zu bezeichnen. In der folgenden Formulierung ist die neueingetretene Hydroxylgruppe des Oxycodeins in 9, also dem Stickstoff benachbart angegeben; sie könnte auch in 10 angenommen werden:



Wie bemerkt, ist die Knorr'sche Brückenformel auf Grund von Untersuchungen über das Pseudocodein aufgestellt worden. Man kennt sowohl vom Morphin wie vom Codein je 4 Isomere. Davon sind je 2 strukturidentische Stereoisomere. So sind strukturidentisch das Codein mit dem Isocodein, sowie das Pseudocodein (Neoisocodein) mit dem Allo pseudocodein (β -Isocodein). Die Umwandlung des Codeins in seine Isomeren kann durch Einwirkung verdünnter Mineralsäuren erfolgen oder über die Halogenverbindungen (Chloro-, Bromo- und Jodocodide).

Bei Behandlung von Morphin und Codein mit Halogenwasserstoffsäuren oder mit Phosphorhalogeniden entstehen die stereoisomeren α - und

1) L. Knorr und W. Schneider, Ber. d. d. chem. Ges. **39**. 1414 (1906).

2) L. Knorr und H. Hörlein, ebd. **39**. 3252 (1906).

3) R. Pschorr und H. Einbeck, ebd. **40**. 1980 (1907).

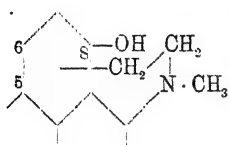
β -Verbindungen, α -Chloromorphid und β -Chloromorphid, bzw. α - und β -Chlorocodid usw. nebeneinander. In diesen Morphiden und Codiden ist das alkoholische Hydroxyl des Ringes III durch Halogen ersetzt. Bei der Hydrolyse, also dem Ersatz des Halogens durch Hydroxyl, entstehen aber verschiedene Isomere nebeneinander. So liefert α -Chlorocodid in der Hauptsache Pseudocodein, daneben Isocodein und Allo-pseudocodein, das β -Chlorocodid hauptsächlich Isocodein, dann Allo-pseudocodein und wenig Pseudocodein. Auch aus dem α -Chloromorphid entstehen die 3 isomeren Morphine, dagegen ist unter diesen Verseifungsprodukten niemals das natürliche Morphin bzw. Codein¹ rückgebildet gefunden worden.

Die strukturelle Verschiedenheit des Paares Pseudocodein — Allo-pseudocodein vom Paar Codein — Isocodein beruht nun, wie sich experimentell nachweisen ließ, darauf, daß im ersten Paar die Hydroxylgruppe des hydroaromatischen Ringes III sich nicht mehr in Stellung 6, sondern nun in Stellung 8 befindet. Beide Paare lassen sich mit Chromsäure zu Ketonen oxydieren; man erhält aus Codein und seinem Stereoisomeren das Codeinon, aus den beiden anderen Codeinen das Pseudocodeinon. Diese Codeinone liefern nun beim Abbau nach Hofmann Monomethyltrioxyphenanthrene, Codeinon selbst 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren, Pseudocodeinon aber 3-Methoxy-4,8-dioxyphenanthren. Die Konstitution dieser Verbindungen konnte sichergestellt werden, denn die Trimethoxyphenanthrene, in welche sie übergeführt wurden, sind synthetisch erhalten worden (s. S. 505).

Da also im Pseudocodeinon der Ketonsauerstoff sich in 8 befinden muß, ist dies auch für die alkoholische Hydroxylgruppe des Pseudocodeins, aus welcher die Ketongruppe entstanden ist, anzunehmen. Bei der Umwandlung von Codein in Pseudo- und Allo-pseudocodein ist also diese alkoholische Hydroxylgruppe von 6 nach 8 gewandert. Ist nun aber vielleicht, so könnte man fragen, bei dieser Umwandlung auch die Haftstelle des $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}\cdot\text{CH}_3$ -Restes, die man aus Analogiegründen bei 8 angenommen hatte, verändert worden? Dies ist nun nicht der Fall,

denn nicht nur Codein, sondern auch die isomeren Codeine, also auch Pseudocodein, geben bei der Reduktion der entsprechenden Chlorocodide mit Zinkstaub und Alkohol das identische Desoxycodein.

Damit wurde gezeigt, daß also auch im Pseudocodein das gleiche Skelett, die gleiche Anordnung der Kohlenstoffatome wie der stickstoffhaltigen Kette vorhanden sein muß. Beim Pseudocodein kann aber nach dieser Beweisführung die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}\cdot\text{CH}_3$ nicht in

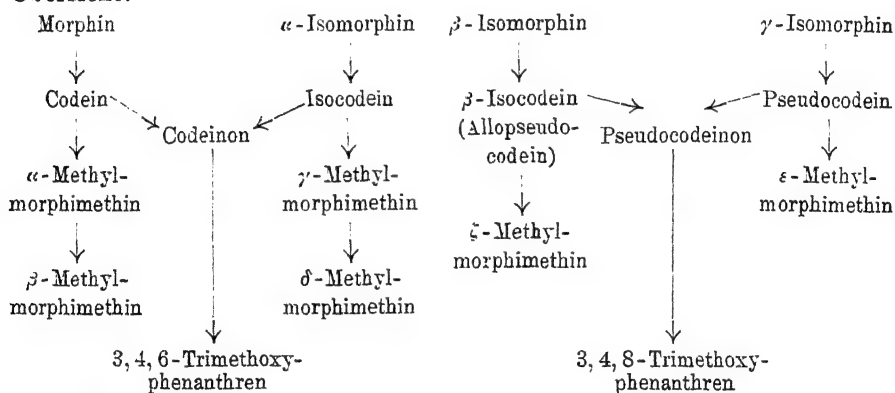


1) Eine diesbezügliche Angabe von Göhlich, Arch. d. Pharm. **231**. 262 (1893), wurde von L. Knorr, Ber. d. d. chem. Ges. **41**. 969 (1908) nicht bestätigt.

8 haften, da hier die sekundäre Alkoholgruppe, die in die Ketongruppe überführbar ist, ihren Platz hat. Also ist auch im Codein, Desoxycodein usw. die Haftstelle anderswo zu suchen. Von Knorr und Hörlein wurde diese Haftstelle bei 5 angenommen, was aber nicht bewiesen werden konnte.

Der von Knorr und Hörlein vorgeschlagenen „Brückenformel“ hat Pschorr¹ selbst gegenüber seiner „Pyridinformel“ den Vorzug gegeben, da auch er zu dem Ergebnis kam, daß die Haftstelle der Seitenkette nicht in 8 sein könne. Der Abbau der Methyläther von α - und ϵ -Methylmorphimethin führte zu 3,4,6- und 3,4,8-Trimethoxyphenanthren; letzteres war aus dem Pseudocodein hervorgegangen.

Die genetischen Beziehungen der isomeren Morphine, Codeine, Methylmorphimethine², Codeinone, Oxyphenanthrene gibt die folgende Übersicht:



Morphin ist gegenüber Reduktionsmitteln recht widerstandsfähig. Dies kommt in der „Brückenformel“ von Knorr und Hörlein insofern nicht zum Ausdruck, als die aliphatische Doppelbindung im Ring III eine leichte Anlagerung von Wasserstoffatomen annehmen läßt. Die Formulierungen von J. v. Braun, Freund und Speyer, Gulland und Robinson (1923) stellen in dieser Hinsicht Vervollkommnungen dar.³ Nach der „Vinyl-Formel“ von Wieland und Kappelmeier müßte man wieder leichteste Additionsfähigkeit annehmen. Diese Formel war auf Grund von Studien über den oxydativen Abbau des Morphins aufgestellt worden.⁴

1) R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 2212 (1912).

2) Über den Abbau der Methylmorphimethine siehe E. Speyer und K. Koulen, Annal. d. Chem. **438**. 34 (1924).

3) Die neuesten und wie man glaubt definitiven Formulierungen (siehe Schöpf) halten wieder an einer Doppelbindung fest, die durch die katalytische Hydrierung zu Dihydroverbindungen, wie durch die Darstellung des Dioxy-dihydro-codeins erwiesen sei [s. R. S. Cahn und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **129**. 908 (1926).]

4) H. Wieland und P. Kappelmeier, Annal. d. Chem. **382**. 306 (1911). — Wieland akzeptiert jetzt die Formulierungen von Gulland-Robinson bzw. Schöpf; siehe H. Wieland und L. F. Small, Annal. d. Chem. **467**. 17 (1928).

Die Vinylformel soll besser als ihre Vorläuferinnen die auffallend leichte Bildung von Ammoniak bei der Einwirkung gelinder Oxydationsmittel auf Morphin erklären. Ferner auch die Erscheinung, daß die meisten Morphin-derivate ein Molekül Wasser enthalten, das als Kristallwasser angesehen wird, während es auch als Konstitutionswasser, das sich an die Vinylgruppe addiert, bei höherer Temperatur aber wieder abgegeben wird, angesehen werden könne. „Zwar deuten die Resultate des Hofmannschen Abbaus mit Sicherheit auf eine cyklische Bindung des Stickstoffs. Es läßt sich aber sehr wohl denken, daß diese Bindung erst bei der Zerlegung der Alkaloidjodmethyle durch Natronlauge zustandekommt, wie ja auch Knorr bei der Bildung des Apomorphins eine Bindungsveränderung nach Stelle 8 hin annimmt.“¹

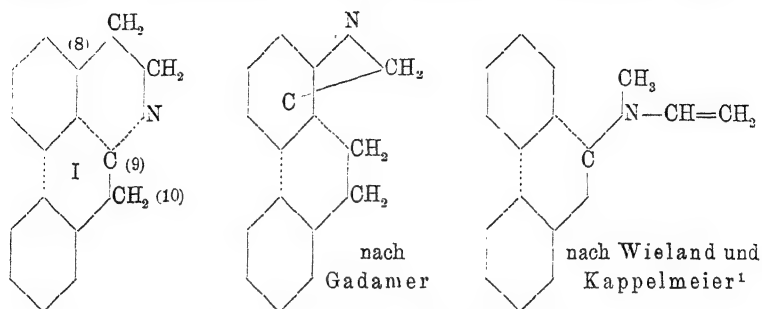
Während also die Vinylformel die Frage nach Möglichkeit der Haftstelle 8 für den $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-CH}_3$ dadurch umgeht, daß sie diese Gruppe überhaupt nur mittels des Stickstoffs am Phenanthrengerüst verankert darstellt, haben Gadamer und Klee² diese Stelle 8 gerade für die Befestigung des Stickstoffs in Betracht gezogen. Gadamer erscheint die Beweisführung, wonach der Stickstoff bei 9 gebunden sein müsse, was, wie wir oben zeigten, am Oxycodeinabbau demonstriert wurde, nicht bindend. Schon bei der Bildung des Oxycodeins aus Codein könne eine Verschiebung nach 9 eingetreten sein. Diese Befestigung des Stickstoffs bei 9 ist auch von Freund in seiner Thebainformel von 1905 angenommen worden. Gadamer war auch nicht davon überzeugt, daß der Nachweis des Hydroxyls in Stellung 8 die Annahme der Verhaftung des Restes an dieser Stelle ausschließe. Er bemerkte: „Die sogenannte Wanderung des Hydroxyls von 6 nach 8, wie sie beim Thebenin und Pseudokodeinon beobachtet worden ist, spricht nicht gegen C_8 als Haftstelle für den Stickstoff, sondern dafür. Es handelt sich gewissermaßen um Wanderung einer intermediär entstehenden Doppelbindung nach einem Kohlenstoffatom, das einem tertiären vergleichbar ist, also um eine recht bekannte Erscheinung. Die Knorrsche Brückenformel würde daraus leicht entstehen können und aus ihr würde sich gut die Apomorphinbildung ableiten lassen.“

Es ist nicht recht klar, warum, wenn die Beweiskraft der früher geschilderten Reaktionen angefochten wird, der Stickstoff und nicht das andere Ende des Restes bei 8 haften gelassen wird. Wie wir schon wiederholt zeigen konnten, hat die Berücksichtigung der natürlichen Genese oft zur richtigen Formulierung geführt. Diesen letztgenannten Formulierungen wäre daher trotz des Nachweises der Wanderung des

1) P. Kappelmeier, Die Konstitutionsforschung der wichtigsten Opiumalkaloide. 1912, S. 43.

2) J. Gadamer und W. Klee, Zeitschr. f. angew. Chem. **26**, 625 (1913).

Hydroxyls nach 8 die Konfiguration im Sinne der Formulierung I vorzuziehen, die allein den Zusammenhang mit Phenyläthylaminderivaten (natürlichen aromatischen Aminosäuren) nach beiden Seiten erkennen läßt.



Wie unsere Tabelle der Konstitutionsbilder zeigt, sind die späteren Formulierungen wieder auf die Haftstelle 9 für den Stickstoff zurückgekommen und zum Teil (s. Gulland und Robinson, 1923) auf die Haftstelle 8 für das C-Ende. Die Wanderungsmöglichkeit des Hydroxyls von 6 nach 8, den gesättigten Charakter des Ringes III, bringt keine der vorgeschlagenen Formulierungen gleichzeitig zum befriedigenden Ausdruck. Am nächsten kommt diesen Forderungen wohl noch die Formel von J. v. Braun, die eine Modifikation jener von Knorr und Hörlein darstellt, an Stelle der Doppelbindung zwischen 8 und 14 im Ring III aber eine Bindung zwischen 6 und 8 vorsieht.

J. v. Braun² hat seine Methode der Aufspaltung cyclischer Basen mit Bromcyan auf die Alkaloide der Morphingruppe angewandt und gefunden, daß sich nur α -Methylmorphimethin und Thebain so, wie vorausgesehen wurde, verhielten. Thebain wurde, ohne das N-Methyl zu verlieren, in ein Bromcyananlagerungsprodukt übergeführt mit gesprengtem N-Ring. Morphin und Codein dagegen wurden, nach Acetylierung der freien Hydroxylgruppen, durch Bromcyan ausschließlich so verändert, daß die N-Methylgruppe durch Cyan ersetzt wurde, ohne daß Ringöffnung eintrat. Nach den Erfahrungen v. Brauns verhalten sich aber Verbindungen, die in offener oder geschlossener Kette in β - γ -Stellung Doppelbindungen zum Stickstoff enthalten, nie in dieser Weise, sondern lösen

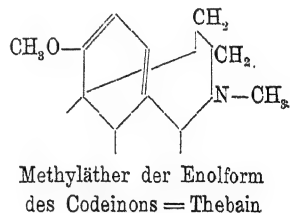
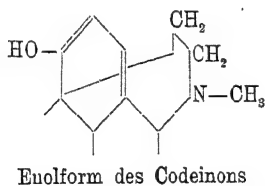
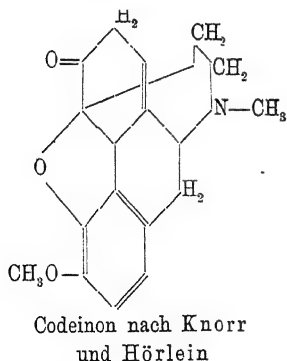
1) Die „Vinylformel“ ist in den neueren Arbeiten Wielands aufgegeben worden; s. H. Wieland und E. Koralek, *Annal. d. Chem.* **433**, 267 (1924). Schon Versuche aus dem Jahre 1914 hatten gezeigt, daß weder Morphin noch Diacetylmorphin Brom addiert. Die Reduktion führte nur zum Dihydromorphin mit völlig hydriertem Ring III.

2) J. v. Braun, *Ber. d. d. chem. Ges.* **47**, 2312 (1914). — **49**, 750, 977 (1916). — **52**, 1999 (1919). — **54**, 685 (1921). — J. v. Braun u. K. Kindler, *ebd.* **49**, 2655 (1916). — J. v. Braun u. E. Aust, *ebd.* **50**, 42 (1917). — J. v. Braun u. R. S. Cahn, *Annal. d. Chem.* **451**, 55 (1926). — R. S. Cahn, *Journ. Chem. Soc.* **129**, 2562 (1926). — Als wahrscheinlichste Konstitutionsformel betrachten J. v. Braun und Cahn jetzt jene von Gulland-Robinson, 1925.

leichter den Stickstoff als die Methylgruppe ab. Daher dürfte im Morphin und Codein die Doppelbindung in dem reduzierten Benzolkern, der das alkoholische Hydroxyl trägt, nicht, wie die Formel von Knorr und Hörlein annimmt, in der Stellung 8,14 sich befinden, auch nicht in 13,14. Da eine entferntere Lage derselben aus anderen Gründen nicht in Betracht kommt, nahm v. Braun die Brückenstellung zwischen 6 und 8 an. Diese Formel würde gut erklären, warum man aus dem Chloromorphid nicht in glatter Weise HCl herausnehmen kann, warum Morphin nicht zwei Atome Brom glatt anlagert, und ferner würde sich der Übergang des Codeins und Isocodeins mit der alkoholischen Gruppe in 6 in die isomeren Codeine der Pseudoreihe mit OH in 8 besser verstehen lassen als durch die Formel mit der Doppelbindung in 8, 14. Die Verseifung der nach Einwirkung von Bromcyan erhaltenen Cyandiacetylverbindungen führt zum Normorphin und Norcodein.¹

Die Gadamersche Formulierung hatte, wie schon bemerkt, insofern eine Unterstützung gefunden, als auch Freund früher² wenigstens für das Thebain eine Formel mit der gleichen Haftstelle 8 für den Stickstoff angenommen hatte. Indessen hat Freund selbst in Arbeiten mit Speyer³ auf Grund von Reduktionsversuchen am Thebain und Phenylldihydrothebain seine Formulierungen umgestaltet und sie jenen von Knorr und Hörlein angenähert, unter Betonung allerdings des gesättigten Charakters des Ringes III.

Von der Konstitution von Thebainderivaten war jetzt schon wiederholt die Rede; dies ließ sich auch nicht umgehen, da die Derivate des methylierten Codeins zum Teil auch als solche des Thebains betrachtet werden können. Thebain ist der Methyläther eines um zwei Wasserstoffatome ärmeren Codeins. Durch Oxydation kommt man daher



aus der Reihe der Morphinmethyläther in jene des Thebains. So kann das Thebain selbst als Methyläther der Enolform des Codeinons be-

1) O. Diels und E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 2043 (1914). — **49**. 1721 (1916). — (N-Demethylo-codein). — Siehe auch M. Freund und E. Speyer, ebd. **44**. 2339 (1911).

2) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 3234 (1905).

3) M. Freund und E. Speyer, ebd. **49**. 1287 (1916).

trachtet werden. Durch Hydrolyse mit Schwefelsäure geht Thebain tatsächlich in Codeinon über. Da das Codeinon durch Reduktion in Codein überführbar ist, so ist damit auch Thebain in Codein verwandelbar. Gleich dem Codeinon läßt sich Thebain durch Kochen mit Essigsäureanhydrid direkt spalten unter Bildung von Methyläthanolamin (N-Methylcolamin), $\text{CH}_3 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ und 3,6-Dimethoxy-4-oxyphenanthren oder Thebaol. Durch Methylierung geht Thebaol in Methylthebaol oder 3,4,6-Trimethoxyphenanthren über, dessen Konstitution, wie auch jene des Thebaols selbst durch Synthesen nach Art der S. 504 genannten, von Pschorr¹ bewiesen wurde.

Grundlegende Untersuchungen zur Chemie des Thebains verdankt man Martin Freund.² Als sich Thebain nicht nach Hofmann zu stickstofffreien Verbindungen abbauen ließ, wurde das gleiche Verfahren erfolgreich am Thebenin angewandt. Das Thebenin war zuerst von Hesse durch Erhitzen von Thebain mit verdünnter Salzsäure erhalten worden. Freund erkannte im Thebenin eine sekundäre Base, die eine Methoxylgruppe weniger als Thebain enthält. Durch Methylierung entsteht ein quaternäres Jodmethylat, das mit Alkali erhitzt in Trimethylamin und Thebenol zerfällt. In diesem Thebenol wird ein neuer Ringschluß angenommen, ähnlich wie bei der Bildung von Pyren aus Thebenin bei der Zinkstaubdestillation (Freund und Mitarbeiter 1897, 1910) und bei der Bildung des Thebenidins (Vongerichten 1901).

Für die Konstitutionserforschung wichtiger erwies sich der Abbau des Thebenins zu 3,4,8-Trimethoxyphenanthrencarbonsäure und dem auch synthetisch dargestellten 3,4,8-Trimethoxyphenanthren³, denn er zeigte, daß auch bei der Thebeninbildung jene Wanderung des Hydroxyls von 6 nach 8 eingetreten sein muß.

Das Thebain erleidet auch eine ähnliche Umwandlung, wie es die Bildung des Apomorphins aus Morphin darstellt. Die entsprechende Verbindung, das Morphothebain, entsteht bei der Einwirkung von starker Chlor- oder Bromwasserstoffsäure auf Thebain. Die Methoxylgruppe bei 6 wird dabei verseift und es entsteht eine Verbindung, die sich vom

1) R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **35**. 4400, 4410 (1902).

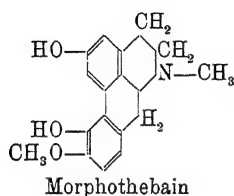
2) M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **27**. 2961 (1894). — M. Freund (1863—1920). Die Arbeiten erschienen meist in den Berichten d. d. chem. Ges., die späteren zusammen mit E. Speyer, der die Arbeiten Freunds mit seinen Mitarbeitern fortsetzt:

E. Speyer und G. Siebert, Ber. d. d. chem. Ges. **54**. 1519 (1921). — E. Speyer und H. Wieters, ebd. **54**. 2647, 2976 (1921). — E. Speyer und G. Becker, ebd. **55**. 1329 (1922). — E. Speyer und W. Krauss, Annal. d. Chem. **432**. 233 (1923). — E. Speyer und K. Sarre, Ber. d. d. chem. Ges. **57**. 1404, 1409, 1422, 1427 (1924). — E. Speyer und H. Rosenfeld, ebd. **58**. 1110, 1113, 1117, 1120, 1125 (1925). — E. Speyer, ebd. **62**. 209 (1929).

3) R. Pschorr, H. Rettberg und H. Löwen, Annal. d. Chem. **373**. 51 (1910).

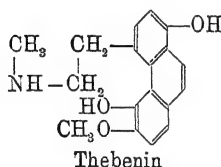
Apomorphin durch die Methoxylgruppe bei 3 und die bestehen gebliebene Hydroxylgruppe bei 6 unterscheidet.

Während der tetrahydrierte Ring (Morphin) sowohl Hydroxyl- als Aminrest bei den Spaltungen verliert, wird beim dihydrierten (Thebain, Codeinon, Pseudocodeinon) nur das Amin abgestoßen, und zwar mit großer Leichtigkeit. In den rein aromatischen Verbindungen endlich, wie Apomorphin und Morphothebain, findet überhaupt keine direkte Entfernung



von Resten statt. Diese Verbindungen lassen sich dann nach Hofmanns Methode gleich anderen Basen nur schrittweise abbauen. Das Morphothebain lieferte so schließlich das 3,4,6,8-Tetramethoxyphenanthren¹, das ebenso wie die analogen Abbauprodukte mit synthetischen Präparaten identifiziert werden konnte.²

Die Bildung des Thebenins aus Thebain stellt wohl die überraschendste Reaktion unter den merkwürdigen Veränderungen dar, die die Morphinbasen unter dem Einfluß von Säuren erleiden. Nach Freund und



Pschorr (l. c.) muß dem Thebenin nebenstehende Formel gegeben werden. „Bei der Bildung des Thebenins werden alle 3 Ringe des Thebains aromatisch, die Sauerstoffbrücke geht wiederum unter Bildung eines phenolischen Hydroxyls an C₄ auf, der Sauerstoff im Ring III ist von C₆ nach C₈ ge-

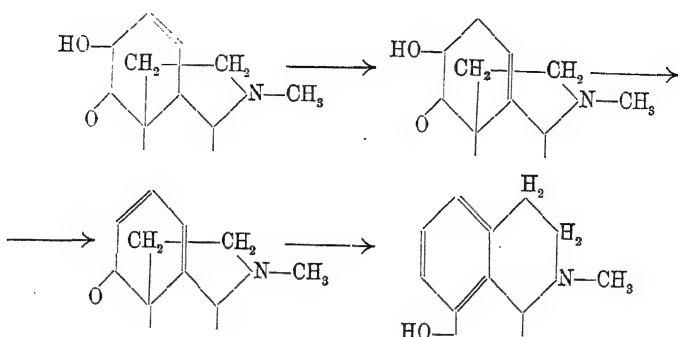
wandert, die Seitenkette nach C₅ verschoben und der Stickstoff von C₉ abgerissen worden.“³ Schöpf und Borkowsky³ haben versucht, auch diese Umwandlung aus der von ihnen akzeptierten Thebain-Formel zu erklären, ebenso wie sie für die Bildung von Morphothebain und Apomorphin eine Formulierung angeben. Als ersten Schritt der Apomorphinbildung aus Morphin wird eine Verschiebung der Doppelbindung von C₇—C₈ nach C₈—C₁₄ angenommen unter Wasserabspaltung, von da aus eine Wanderung der Seitenkette (s. 518).

Falls diese komplizierten Umwandlungen der Morphinalkaloide tatsächlich mit diesen Deutungen genügend aufgeklärt erscheinen, dann können die neuesten Formulierungen der Alkaloide wohl allseitig befriedigen, da sie (nach Cl. Schöpf) alle anderen Umwandlungen verstehen lassen; „sie erklären das Auftreten und die Eigenschaften von je 4 isomeren Morphinen und Codeinen, von 6 isomeren Methyl-morphi-

1) L. Knorr und R. Pschorr, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 3153 (1905).

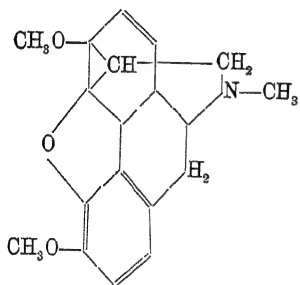
2) R. Pschorr und G. Knöffler, Annal. d. Chem. **382**, 50 (1911). — Der Dimethyläther des Morphothebains wurde synthetisiert von R. D. Haworth und M. J. Gulland, Journ. Chem. Soc. **133**, 2083 (1928).

3) C. Schöpf und F. Borkowsky, Annal. d. Chem. **458**, 148 (1927). — Siehe dazu auch J. M. Gulland und C. J. Virden, Journ. Chem. Soc. **133**, 921 (1928).



methinen, das Verhalten der Morphinumalkaloide bei der katalytischen Hydrierung¹, das Verhalten des Thebains bei der Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd, sie lassen die Morpholspaltung verstehen, geben den Zusammenhang mit dem Papaverin usw., und es gibt keine experimentelle Tatsache, die nicht mit diesen Formeln vereinbar wäre.“

Außer den in der Übersicht S. 509 angegebenen Thebainformeln ist, und zwar von Wieland und Kotake², noch die nebenstehende einige Zeit befürwortet worden. Danach sollte also Thebain, wie in der Formel von Freund (1905), eine einzige Doppelbindung im Ring III enthalten, nicht aber die eigenartige camphanartige Struktur nach Freund und Speyer, sondern einen Cyclopropanring im Ring III. Tatsächlich konnte durch den Abbau nach Hofmann eines Reduktionsproduktes (Dihydro-des-N-Methyl-dihydrothebain) eine stickstofffreie Verbindung erhalten werden, in welcher der unveränderte Cyclopropanring als nachgewiesen angenommen wurde.



Dem gegenüber zeigten Schöpf und Winterhalder (l. c.), daß unter den Hydrierungsprodukten des Thebains auch ein Tetrahydro-thebain

1) Über die katalytische Hydrierung von Morphin siehe H. und B. Oldenberg, D.R.P. 260233. — L. Oldenberg, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 1829 (1911).

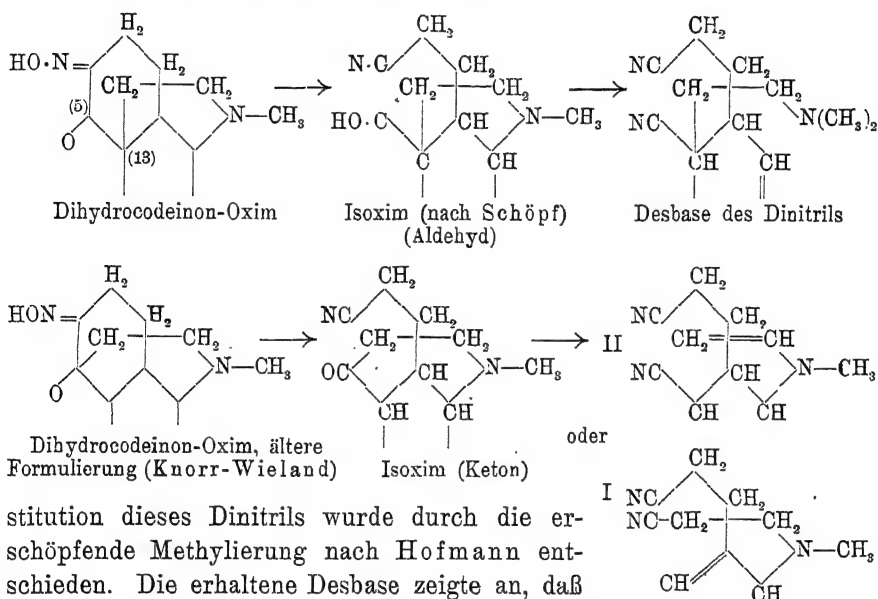
Über die Reduktionsprodukte des Codeins s. die Übersicht von R. Seka, Biolog. Arbeitsmeth. I. 11, S. 472 und 477. — C. Mannich u. H. Lowenheim, Arch. d. Pharm. **258**. 295 (1920). — M. Freund, W. W. Melber und E. Schlesinger, Journ. f. prakt. Chem. **101**. 1 (1921).

Über Reduktionsprodukte des Thebains s. R. Seka, l. c. S. 492. — A. Skita, F. F. Nord, J. Reichert und P. Stuckart, Ber. d. d. chem. Ges. **54**. 1560 (1921). — M. Freund und E. Speyer, ebd. **53**. 2250 (1920). — H. Wieland und P. Garbsch, ebd. **59**. 2490 (1926).

2) H. Wieland und M. Kotake, Annal. d. Chem. **444**. 69 (1925). — Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 2008 (1925). — Eine weitere Modifikation der Morphinformel rührt von H. Th. Bucherer her [Journ. prakt. Chem. (2) **76**. 428 (1907)]. — s. a. L. Knorr und H. Hörlein, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 4889 (1907).

nachgewiesen werden kann, woraus zu folgern ist, daß im Ring III zwei aliphatische Doppelbindungen vorhanden sind. Das Tetrahydro-thebain erwies sich identisch mit dem von Mannich¹ dargestellten Dihydro-morphin-dimethyläther.

Als wesentliche Unterstützung seiner Anschauung, wonach die Seitenkette mit dem Kohlenstoff-Atom 13 des Ring III in den natürlichen Alkaloiden verbunden sein dürfte, gibt Schöpf das Verhalten des Dihydro-codeinons an, dessen Oxim bei der Beckmannschen Umlagerung ein Isoxim² liefert, das weiter in ein Dinitril umgewandelt wurde. Die Kon-



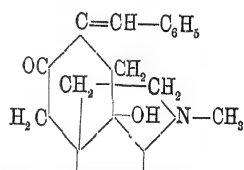
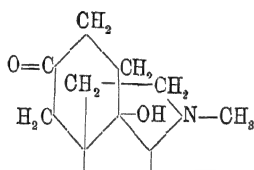
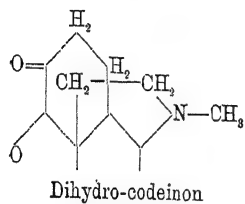
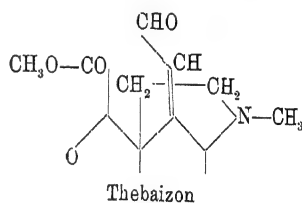
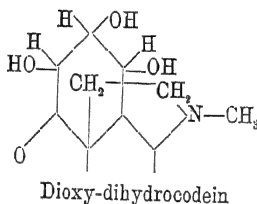
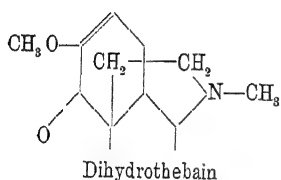
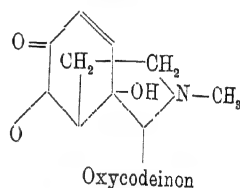
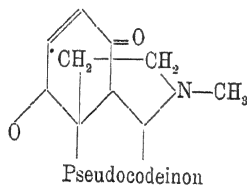
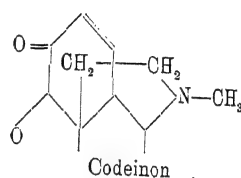
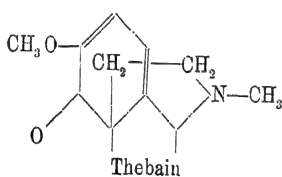
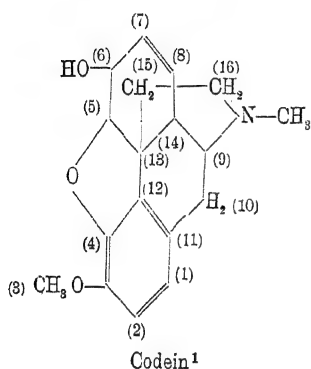
stitution dieses Dinitrils wurde durch die erschöpfende Methylierung nach Hofmann entschieden. Die erhaltene Desbase zeigte an, daß sich im Dinitril selbst der Stickstoff des Morphins noch in einem Ringe befinde, was nach der Formulierung der Abbauprodukte (Dinitril I oder II) nach Wieland, d. h. im wesentlichen im Sinne der Brückenformel nach Knorr und Hörlein ausgeschlossen erscheint. Die Desbase und ihr Dihydroprodukt enthalten noch alle C-Atome. Die Verbindungen I und II hätten beim Abbau die N-haltige Seitenkette verlieren und in neutrale Naphthalinderivate übergehen müssen (oder Acetylen bzw. Vinylcyanid abspalten müssen). Daraus muß also rückwärts gefolgert werden, daß das Isoxim des Dihydro-codeinons ein Aldehyd ist. Die Seitenkette kann also nicht in C₅ haften.

1) C. Mannich, Arch. d. Pharm. **254**. 349 (1916).

2) Die Bildung dieses Isoxims gibt auch den endgültigen Beweis, daß die von C₄ ausgehende Sauerstoffbrücke bei C₅ angreift. Denn bei der Beckmannschen Umlagerung muß benachbart zum C₆ eine Carbonylgruppe entstanden sein, und aus sterischen Gründen kommt C₇ nicht in Frage. Eine Morphinformel wie sie Faltis (1917) angab, erscheint damit endgültig widerlegt (Schöpf).

Für die Formulierung der Morphinalkaloide nach Gulland-Robinson und Schöpf spricht auch eine nähere Verwandtschaft zu den Benzylisochinolin-Alkaloiden der Papaveringruppe, als es die Knorrsche Formel ausdrückt. Die Projektionsformeln können dies nicht gut zum Ausdruck bringen. Es genüge der Hinweis, daß sich der Stickstoff in diesen neuen Formeln nicht mehr in einem 7-Ring (Knorr), sondern wieder in einem 6-Ring befindet, wie in der Formel von Pschorr (1907).

Formulierungen einiger Morphin- (Codein-, Thebain-) Derivate nach Gulland-Robinson 1925, Cl. Schöpf (1927).



1) Die Doppelbindung zwischen C₇ und C₈ erklärt den Übergang von der Codein- in die Pseudocodeinreihe (mit Doppelbindung zwischen C₆ und C₇) gut. Diese Stellung der Doppelbindung ist von Wieland und Kotake (1925) sowie Gulland und Robinson (1925) verfochten worden. Neuerdings sind auch J. v. Braun und R. S. Cahn (l. c.) dieser Ansicht beigetreten. Knorrs Annahme [Ber. d. d. chem. Ges. 40. 3345 (1907)], daß die Doppelbindung sich zwischen C₈ und C₁₄ befinden müsse, beruhte auf der Beobachtung, daß die Codeinone sich mit Aldehyden kondensieren lassen, also in Stellung C₇ sich offenbar eine CH₂-Gruppe befinden dürfte. Im Dihydrocodeinon oder im Hydroxy-dihydrothebainon ist diese mit Aldehyden kondensierende Methylengruppe in C₇ festgestellt worden [J. M. Gulland, Journ. Chem. Soc. 133. 702 (1928)].

Von den zahlreichen Untersuchungen, die sich noch direkt oder indirekt mit der Konstitutionserforschung und den chemischen Umwandlungen der Morphin-Alkaloide befaßten, seien noch einige erwähnt.

Über die Methyl- und andere Alkylderivate von Morphin veröffentlichten Mannich¹ und Földi². Der reduzierende Abbau nach H. Emde³ (Spaltung quartärer Ammoniumchloride mit Natriumamalgam) führt beim Morphin zu dem schon von Pschorr erhaltenen α -Dimethylmorphimethin⁴, beim Apomorphin zum Dihydro-dimethyl-apomorphimethin⁵.

Durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd geht Morphin in Morphinoxyd über⁶. Über Codeinoxyd s. Moßler und Tschebull⁷.

Außer den schon früher genannten Oxydationsprodukten des Codeins, Oxycodein, Codeinon, Oxycodeinon sind ferner erhalten worden:

Dioxy-dihydrocodein⁸ entsteht bei der Oxydation von Codein mit Kaliumpermanganat in sehr verdünnter Lösung.

Ozodihydrocodein⁹ entsteht bei der Einwirkung von Ozon auf Dihydrocodein unter Sprengung des Benzolrings zwischen C₃ und C₄. Der weitere Abbau führte zu gut charakterisierten hydrierten Morphinsäuren¹⁰.

Die Oxydation von Codein mit Mercuriacetat¹¹ führt zur Aboxydation von 2 Wasserstoffatomen.

Die Einwirkung von Ozon auf Morphinalkaloide ist zuerst am Thebain von Pschorr und Einbeck¹² studiert worden. Das von ihnen als Thebaizon bezeichnete Produkt ist wahrscheinlich identisch mit dem β -Thebaizon von Wieland und Small¹³. Ihr Thebaizon wurde im Sinne der Gulland-Robinsonschen Auffassung formuliert (s. S. 520). Die Ozonspaltung wurde untersucht, da nach Wieland das von Schöpf und seinen Mitarbeitern beigebrachte Material noch keinen endgültigen

1) C. Mannich, Arch. d. Pharm. **254**. 349 (1916).

2) Z. Földi, Ber. d. d. chem. Ges. **53**. 1839 (1920).

3) H. Emde, Annal. d. Chem. **391**. 88 (1912).

4) F. Faltis und Th. Heczko, Monatsh. f. Chem. **43**. 255 (1922).

5) F. Faltis und M. Kraus, ebd. **42**. 377 (1921). — Die Begründung der Morphinformel von Faltis (s. Tabelle S. 509) s. F. Faltis, Arch. d. Pharm. **255**. 85 (1917).

6) M. Freund und E. Speyer, Ber. d. d. chem. Ges. **48**. 497 (1915).

7) G. Moßler und Tschebull, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 105 (1911).

8) R. S. Cahn und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **129**. 996 (1926).

9) E. Speyer und A. Popp, Ber. d. d. chem. Ges. **59**. 390 (1926).

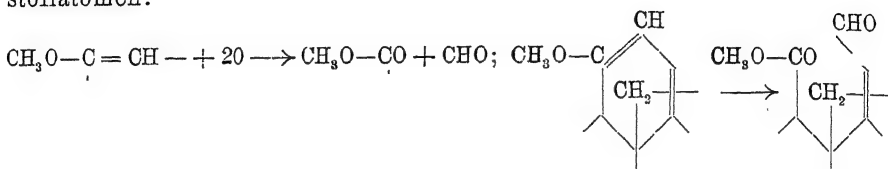
10) Über Morphinsäure s. H. Wieland und P. Kappelmeier, Annal. d. Chem. **382**. 306 (1911). — In der Morphinsäure nimmt man in den Stellungen 3 und 4 des ursprünglichen Morphinskelettes COOH-Gruppen an.

11) H. Dieterle und P. Dickens, Arch. d. Pharm. **264**. 257 (1926).

12) R. Pschorr und H. Einbeck, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 3652 (1907). — s. a. F. Faltis, Monatsh. f. Chem. **43**. 377 (1923). — Über Ozon-Spaltungen in der Morphinreihe s. E. Speyer, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 209 (1929). — H. Molzahn, Dissert. Frankfurt a. M. 1927. — H. Vogt, Dissert. Frankfurt a. M. 1928.

13) H. Wieland und L. F. Small, Annal. d. Chem. **467**. 17 (1928).

Abschluß der Konstitutionsfrage gebracht habe. Das Studium der Thebaizonderivate spricht dafür, daß im Thebain doch jene konjugierten Doppelbindungen (Ring III) auftreten dürften, wie sie von Knorr formuliert wurden, von Wieland und Garbsch (l. c.) aber in Zweifel gezogen worden waren. Die Ozonspaltung des Thebains erfolgt offenbar im Sinne des Schemas von Harries unter Aufnahme von 2 Sauerstoffatomen:



Thebaizon ist also ein Aldehyd eines Carbonsäureesters.

2. Apomorphingruppe

Es ist noch unsicher, ob eines der natürlichen Opiumalkaloide zu dieser Gruppe gezählt werden kann. Nach der Formulierung, die Pschorr 1907 den Alkaloiden der Morphingruppe gab, wären diese analog dem Apomorphin konstituiert anzunehmen gewesen. In unserer Zusammenstellung der Konstitutionsbilder der Alkaloide der Morphingruppe (s. S. 509) ist nur noch das Porphyroxin nach Rakshit¹ als echtes Isochinolinderivat (Pyridinverbindung) dargestellt. Aber auch dies geschah nur, weil sich Rakshit in der Kennzeichnung des Verhältnisses des Porphyroxin zum Codein dieser älteren Formulierung des Codeins bediente. Nach Rakshit ist Porphyroxin ein Carbonyldihydrocodein und läßt sich durch Behandeln mit Alkali und Wasserstoff-superoxyd in Codein umwandeln.

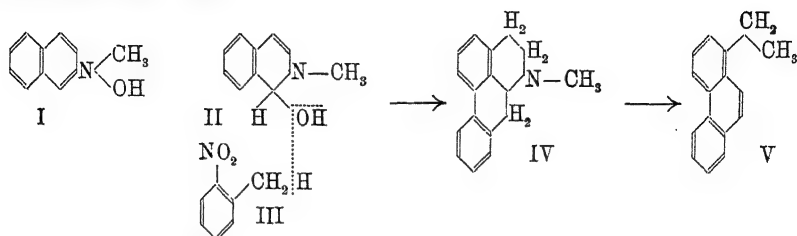
Die Stammsubstanz der echten Isochinolinderivate in der Phenanthrengruppe der Papaveraceen-Alkaloide wurde von Gadamer² Aporphin genannt. Gadamer konnte mit seinen Mitarbeitern diese Verbindung auch nach der folgenden Methode synthetisch darstellen, nachdem andere Wege, darunter jene von Scholl (Verknüpfung aromatischer Reste mittels Aluminiumchlorid), und die von Pschorr für zahlreiche Phenanthrenderivate (s. oben) erfolgreich begangenen, nicht zum Ziele führten:

Die Pseudobase (II) des N-Methyl-isocholininiumhydroxyd (I) wird in Gegenwart von Natriumalkoholat mit o-Nitrotoluol (III) kondensiert. Die entstandene Verbindung läßt sich zum Amin der Tetrahydroisocholininverbindung reduzieren, dieses dann diazotieren und mittels Kupferpulver so umwandeln, daß neben anderen Verbindungen in einer Ausbeute von 15—20 % der Theorie unter Ringschluß auch Aporphin (IV) entsteht. Durch den Hofmannschen Abbau konnte das Aporphin schrittweise

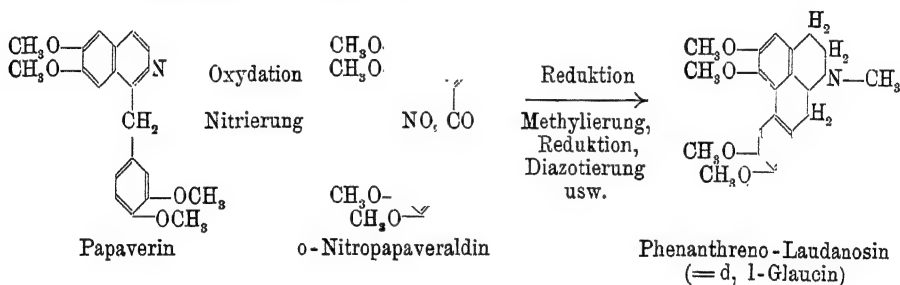
1) J. N. Rakshit, Ber. d. d. chem. Ges. **59**. 2473 (1926).

2) J. Gadamer, M. Oberlin und A. Schoeler, Arch. d. Pharm. **263**. 81 (1925).

bis zum Vinyl-phenanthren und schließlich dem schon früher bekannten Äthyl-phenanthren (V) geführt werden, wodurch seine Konstitution nicht zweifelhaft sein kann.



Auf einem ähnlichen Wege war Gadamer¹ schon 1911 zum Glaucin, der natürlichen l-Form des 2, 3, 5, 6-Tetramethoxy-aporphins gelangt. Die racemische Verbindung war übrigens schon früher von Pschorr² aus Papaverin dargestellt worden, wodurch die nahe Verwandtschaft der Alkaloide der Morphin- und der Papaveringruppe auch durch die künstlichen Umwandlungen gezeigt werden konnte. Diese lassen sich durch folgende Formelbilder kennzeichnen:



Das 5, 6-Dimethoxyaporphin wurde von Gulland und Haworth³, ausgehend von o-Nitrophenylessigsäure und Dimethoxyphenyläthylamin synthetisiert. Versuche auf ähnlichen Wegen zum Apomorphin zu gelangen, waren mißglückt⁴, doch gelang es Späth und Hromatka⁵ später die gleichen Versuche doch bis zur Gewinnung des Dimethyläthers des

1) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **249**, 680 (1911).

2) R. Pschorr, M. Stahlin und M. Silberbach, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1926 (1904).

3) J. M. Gulland und R. D. Haworth, Journ. Chem. Soc. **133**, 581 (1928). — Weitere Synthesen in der Aporphinreihe s. J. M. Gulland und R. D. Haworth, ebd. **133**, 1132 (1928) [Bulbocapninmethyläther]. — **133**, 1834 (1928) [Corytuberindimethyläther]. — **133**, 2083 (1928) [Morphothebaindimethyläther].

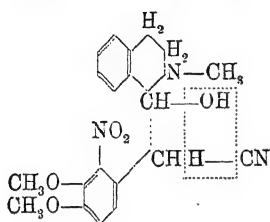
Über die Synthese des Bulbocapnin-methyläthers s. a. E. Späth und O. Hromatka, Ber. d. d. chem. Ges. **61**, 1334 (1928). — Über die Synthese des Dicentrins s. R. D. Haworth, W. H. Perkin und J. Rankin, Journ. Chem. Soc. **127**, 2018 (1925).

4) F. W. Kay und A. Pictet, ebd. **103**, 947 (1913). — R. Kondo, Journ. Pharm. Soc. Japan **1925**, No. 519. — Chem. Zentralbl. 1925. II. 1764.

5) E. Späth und O. Hromatka, Ber. d. d. chem. Ges. **62**, 325 (1929).

racemischen Apomorphins zu führen. Die gleiche Verbindung ist gleichzeitig auch von Avenarius und Pschorr¹ synthetisiert worden.

Späth und Hromatka kamen zum entsprechenden (Dihydro-) Isochinolinderivat, ausgehend von 2-Nitro-homoveratrumsäure(-chlorid) und Phenyläthylamin. Avenarius und Pschorr kondensierten vic. 3, 4-Dimethoxy-2-nitrobenzylcyanid mit α -Oxy-N-methyl-tetrahydroisochinolin zum nebenstehenden Nitril, das weiter durch Verseifung, Abspaltung von Kohlensäure und Reduktion in die zum Ringschluß nach Pschorr (Bildung des Phenanthrenrings durch Diazotieren der primären Aminogruppe, Kondensation mit Kupferpulver) geeignete Base umgewandelt wurde.



3. Papaveringruppe. — Konstitution und Synthesen.

Das Papaverin war das erste Opiumalkaloid, das in seiner Konstitution erkannt wurde. Von den Arbeiten G. Goldschmiedts² über Papaverin geht auch die Erkenntnis des Zusammenhangs der Opiumalkaloide mit dem (Benzyl-) Isochinolin aus. Die Synthesen des Papaverins, die verschiedentlich gelungen sind, können von praktischer Bedeutung werden, da das Papaverin im Opium nur in geringen Mengen vorzukommen pflegt, die Nachfrage nach dem Alkaloid aber, seiner krampflösenden Wirkung wegen, im Steigen begriffen ist.

Goldschmiedt konnte 1885 zeigen, daß die vom Entdecker des Papaverins G. Merck aufgestellte Formel, $C_{20}H_{21}NO_4$, entgegen späteren Annahmen, die richtige sei.

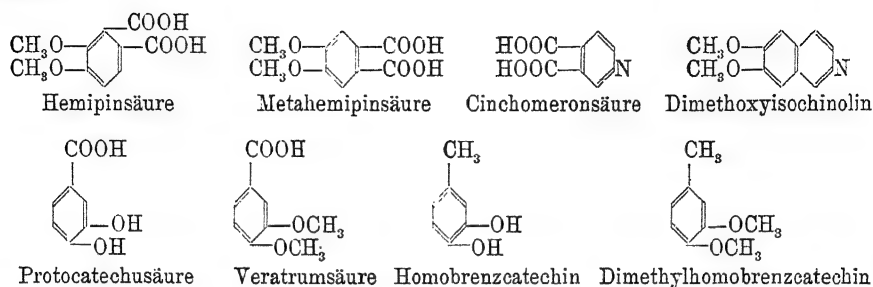
Den besten Einblick in die Konstitution des Papaverins gab die Kalischmelze. Neben Homobrenzcatechin, Protocatechusäure und Veratrumsäure entstanden dabei Dimethoxyisochinolin und Dimethylhomobrenzcatechin.

Die Konstitution des Dimethoxyisochinolins ergab sich daraus, daß bei dessen Oxydation Metahemipinsäure und Cinchomeronsäure (s. S. 398, 472) entstehen. Die Metahemipinsäure ist als Brenzcatechinderivat erkannt worden. Sie bildet leicht ein Anhydrid und ist von jener Säure (Hemipinsäure) verschieden, welche bei der Oxydation von Narcotin und Hydrastin entsteht, und die ebenfalls Methoxyl- und Carboxylgruppen in ortho-Stellung trägt, deren Konstitution aber bei der Erforschung jener Alkaloide schon festgestellt wurde. Für die isomere Metahemipinsäure

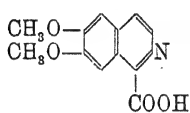
1) H. Avenarius und R. Pschorr, ebd. 62. 321 (1929).

2) G. Goldschmiedt, Monatsh. f. Chem. 4. — 10. (1883—1889). — G. Goldschmiedt und Mitarbeiter (H. Strache, O. Ostersetzer, F. Schranzhofer, A. Kirpal, L. Stuchlik, O. Hönigschmid) ebd. 1889—1903.

ergab sich daher als einzige Möglichkeit die unten stehende Formel. Das Dimethylhomobrenzcatechin ist leicht als solches festzustellen gewesen.



Die Verbindung der beiden Spaltprodukte des Papaverins geschieht offenbar durch jene Gruppe, welche im Homobrenzcatechin als Methyl, in der Protocatechu- und Veratrumsäure als Carboxyl erscheint. Bei der Oxydation des Papaverins mit Permanganat entsteht neben andern Produkten Dimethoxyisochinolinecarbonsäure:



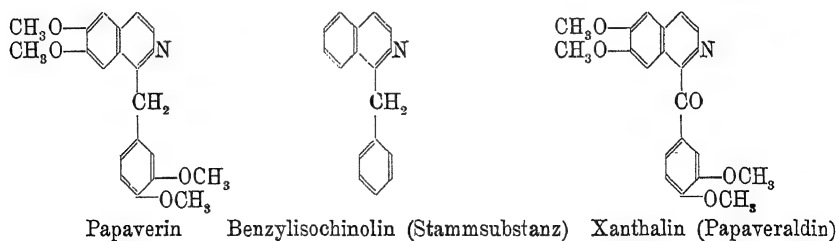
Die Stellung der Carboxylgruppe in dieser Verbindung gibt zugleich den Ort an, an welchem die Verknüpfung mit dem stickstofffreien Ring gedacht werden muß. Sie ließ sich mit Sicherheit bestimmen, da man bei der Oxydation dieser Verbindung neben Metahemipinsäure die bereits bekannte α -Carbocinchomeronsäure (s. a. S. 398) erhielt.

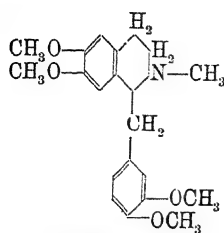
Die sich so ergebende Konstitutionsformel des Papaverins steht auch im Einklang mit verschiedenen Umwandlungsprozessen, die am Papaverin und seinen Derivaten studiert wurden und sie ist durch Synthesen bestätigt worden.

Als Papaverolin ist das vierwertige Phenol bezeichnet worden, das bei der Entmethylierung des Papaverins durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure entsteht.

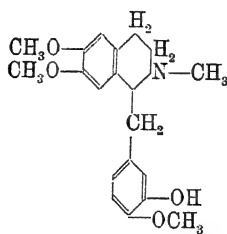
Papaveraldin ist eines der Nebenprodukte, die bei Oxydation von Papaverin neben der oben genannten Dimethoxyisochinolinecarbonsäure auftritt. Andere Nebenprodukte sind die Papaverinsäure, α -Carbocinchomeronsäure, Veratrumsäure, Metahemipinsäure.

Konstitutionsbilder der Opium-Alkaloide der Papaveringruppe:

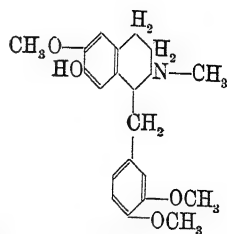




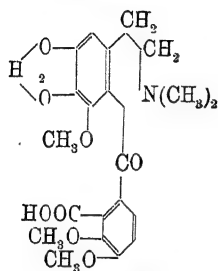
Laudanosin



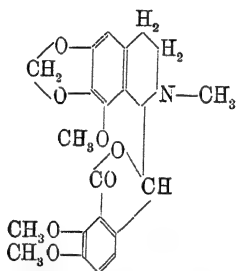
Laudanin und Laudanidin (Tritopin)



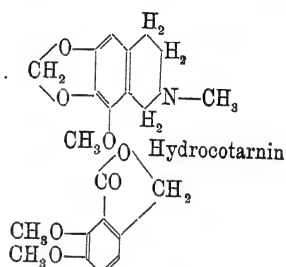
Codamin



Narcein

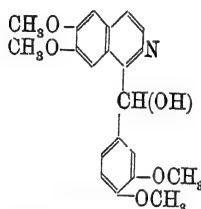


Narcotin (Gnoscopin)

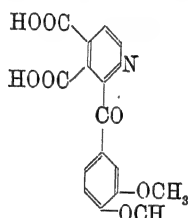
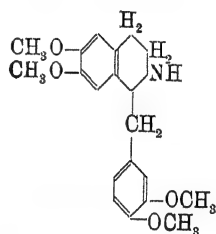


Meconin

Das Papaveraldin ist tatsächlich ein Keton¹; es ist selbst farblos, bildet aber gelb gefärbte Salze. Es kommt auch als solches im Opium vor, denn es ist mit dem Xanthalin identisch befunden worden (s. S. 493). Der bei der Reduktion mit Zink und Säure aus dem Papaveraldin gebildete sekundäre Alkohol ist das Papaverinol².



Papaverinol

Papaverinsäure³

Tetrahydropapaverin

Bei der Reduktion von Papaverin mit Zinn und Salzsäure erhielt Goldschmidt ein Tetrahydropapaverin, das von Pyman⁴ als identisch befunden wurde mit dem von Freund und Beck⁵ durch elektrolytische Reduktion aus Papaveraldin gewonnenen Produkt. Eine zweite von

1) Papaveraldin war ursprünglich als ein Aldehyd angesehen worden, daher der Name.

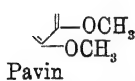
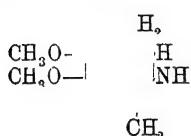
2) L. Stuchlik, Monatsh. f. Chem. **21**. 813 (1900).

3) Über Papaverinsäure s. a. A. Pictet und Tsan Quo Chon, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 370 (1916).

4) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **95**. 1610 (1909). — **107**. 176 (1915). — F. L. Pyman und W. C. Reynolds, ebd. **97**. 1320 (1910). — W. J. Pope und Ch. St. Gibson, ebd. **97**. 2207, 2211 (1910).

5) M. Freund und H. Beck, Ber. d. d. chem. Ges. **37**. 3321 (1904).

Goldschmiedt als Tetrahydropapaverin bezeichnete Base erhielt von Pyman den Namen Pavin, da es eine Verbindung besonderen Charakters darstellen dürfte. Dieses Pavin ist nämlich ein Dihydropapaverin, aber verschieden von dem 3,4-Dihydropapaverin, das Pictet und Finkelstein¹ dargestellt hatten. Das Pavin reagiert als sekundäre Base, kann seiner Beständigkeit gegen Oxydations- und Reduktionsmittel wegen keine Doppelbindung im Pyridinring enthalten; auch sein Verhalten beim Abbau nach Hofmann spricht für die folgende eigenartige Konstitution:



In neuerer Zeit sind verschiedene kompliziertere Verbindungen aus Papaverin dargestellt worden, so durch Alkylierung die N-Alkylpapaveriniumverbindungen², Kondensationsprodukte mit Opiansäure, mit Formaldehyd³, Kondensationsversuche, die in die Reihe der Corydalisalkaloide führen.⁴ Von E. Späth und N. Polgar⁵ wurde gezeigt, daß das von O. Hesse (1870) aus dem Opium erhaltene und Pseudopapaverin⁶ genannte Alkaloid mit dem Papaverin identisch ist. Die gleichen Autoren erkannten auch die Konstitution des von W. Königs⁷ durch Erhitzen von Papaverin mit Formaldehyd unter Druck erhaltenen Methylenpapaverins. Diese Verbindung enthält an Stelle der die beiden Molekülteile verbindenden Gruppe >CH_2 , den Rest $\text{>C}=\text{CH}_2$. Mit Permanganat erhitzt geht sie in Papaveraldin über. Die von Freund und Fleischer (l. c.) aus Papaverin und Formaldehyd gewonnene Verbindung ist ein Methylen-di-papaverin: $(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4)_2 \cdot \text{CH}_2$.

Papaverinsynthesen. Die Muttersubstanz des Papaverins, das 1-Benzylisochinolin ist zuerst von Rügheimer⁸ dargestellt worden durch Erhitzen von Isochinolin mit Benzylalkohol auf $220-240^\circ$, dann von Decker und Pschorr⁹ aus Methylisochinolin und Benzylmagnesiumjodid, von Pictet und Kay¹⁰ durch Oxydation des Benzyl-dihydroisochinolins mit Permanganat. Die letztgenannte Verbindung entsteht aus

1) A. Pictet und M. Finkelstein, *Compt. rend. de l'acad.* **148**. 925 (1909).

2) Z. Földi, *Ber. d. d. chem. Ges.* **55**. 1541 (1922). — Über Anlagerung von chlorkohlensaurem Äthyls. J. Gadamer und F. Knoch, *Arch. d. Pharm.* **259**. 135 (1921).

3) M. Freund und K. Fleischer, *Ber. d. d. chem. Ges.* **48**. 406 (1915).

4) A. Pictet und St. Malinowski, *ebd.* **46**. 2688 (1913). — A. Pictet und Tsan Quo Chon, *ebd.* **49**. 370 (1916). — W. Schneider und K. Schroeter, *ebd.* **53**. 1459 (1920). — W. Schneider und A. Köhler, *ebd.* **54**. 2031 (1921). — W. Schneider und E. Nitze, *ebd.* **56**. 1036 (1923).

5) E. Späth und N. Polgar, *ebd.* **59**. 2787 (1926).

6) O. Hesse hatte Pseudopapaverin für ein Isomeres des Papaverin gehalten, dem er fälschlicherweise auch die Zusammensetzung $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ zusprach.

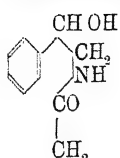
7) W. Königs, *Ber. d. d. chem. Ges.* **32**. 3612 (1899).

8) L. Rügheimer, *Ber. d. d. chem. Ges.* **33**. 1719 (1900).

9) H. Decker und R. Pschorr, *ebd.* **37**. 3396 (1904).

10) A. Pictet und F. W. Kay, *ebd.* **42**. 1973 (1909).

Phenylacetylphenyläthylamin in Xylollösung mit Phosphorpentoxyd erhitzt. Pictet und Gams¹ konnten Benzylisochinolin durch eine gleiche Kondensation aus Phenylacetylphenyläthylamincarbinol darstellen:



Die beiden letzten Methoden sind bereits Beispiele der Anwendung der schon S. 472 genannten Reaktion von Bischler und Napieralski, um aus acylierten Phenyläthylaminen durch Wasserentzug zu Isochinolinderivaten zu gelangen. Die Ausgestaltung dieser Methode führte dann Pictet und Gams² zum lange angestrebten Ziel der

Synthese des Papaverins, nachdem kurz vorher jene des Laudanosins, als erste Synthese eines Opiumalkaloids gelungen war.³

Die Reaktion von Bischler und Napieralski war gleichzeitig auch von Decker aufgenommen worden. Decker und Kropp⁴ waren vom Benzoylphenyläthylamin über das Imidchlorid zum Phenyl-dihydroisochinolin gelangt.

Nach seiner Methode der Kondensation von Acetalamin mit substituierten Benzaldehyden, die zur Synthese des Hydrohydrastinins führte, suchte Fritsch auch das Papaverin aufzubauen, kam aber nicht zu einem mit dem natürlichen Alkaloid identischen Produkt.⁵

Wie oben bemerkt, war es Pictet und seinen Schülern gelungen das Benzylisochinolin darzustellen. Auch die synthetische Gewinnung des Tetramethoxy-benzyl-dihydroisochinolin oder Dihydropapaverin wurde erreicht, doch konnte diese Verbindung zunächst nicht zum Papaverin oxydiert werden⁶, weshalb zunächst der sicherere Weg der Reduktion vorgezogen wurde, der zum Laudanosin führte.

Um ohne diese Oxydation zum Papaverin zu kommen, ersetzten Pictet und Gams das Homoveratrylamin durch dessen Hydroxylderivat, welches unter Verlust eines Wassermoleküls die erwünschte Doppelbindung im Isochinolinring entstehen läßt.

1) A. Pictet und A. Gams, ebd. **43**. 2384 (1910).

2) A. Pictet und A. Gams, ebd. **42**. 2943 (1909).

3) A. Pictet und M. Finkelstein, ebd. **42**. 1979 (1909).

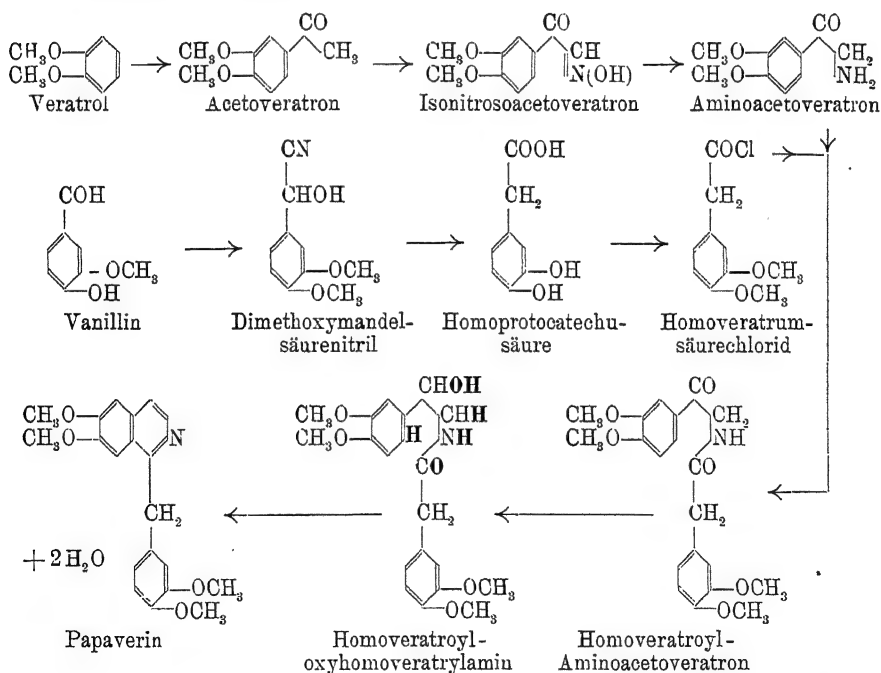
4) H. Decker und W. Kropp, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 2075 (1909).

5) s. a. L. Rügheimer und P. Schön, ebd. **42**. 2374 (1909). — Über diese unvollkommenen Versuche s. näheres in der 1. Auflage dieses Werkes S. 162.

6) Nach J. S. Buck, R. D. Haworth und W. H. Perkin jun., Jour. Chem. Soc. **125**. 2176 (1924), lassen sich solche Verbindungen wie Dihydropapaverin (1-Benzyl-3, 4-dihydroisochinolin) in organischen Lösungsmitteln durch Luftsauerstoff oxydieren. Es entstehen dabei Ketone, so aus Dihydropapaverin ein dem Alkohol Papaverinol isomeres Keton, das durch Oxydation in Papaveraldin (Xanthalin) überführbar ist. Damit ist auch eine Totalsynthese des Xanthalins ausgeführt. Die Oxydation, bzw. Dehydrierung von Dihydro- und Tetrahydropapaverin zu Papaverin ist kürzlich E. Späth und A. Burger, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 704 (1927), gelungen durch Erhitzen (des Dihydropapaverins) mit Palladiumasbest auf 200°.

Die Totalsynthese des Papaverins geht vom Veratrol und Vanillin aus. Aus Veratrol erhält man mittels Acetylchlorid und Aluminiumchlorid das Acetoveratron, das nitrosiert und reduziert wurde. Das so gewonnene salzsaure Aminoacetoveratron wurde mit dem Chlorid der Homoveratrumsäure bei Gegenwart von Alkali kondensiert. Das Homoveratrumsäurechlorid wurde auf folgende Weise erhalten: Vanillin wurde methyliert und mit Blausäure behandelt, das erhaltene Produkt mit Jodwasserstoffsäure gekocht, wobei die Cyangruppe und die beiden Methoxye verseift wurden und zugleich Reduktion eintrat. Die so erhaltene Homoprotocatechusäure wurde durch Methylierung in Homoveratrumsäure überführt und diese mittels Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid.

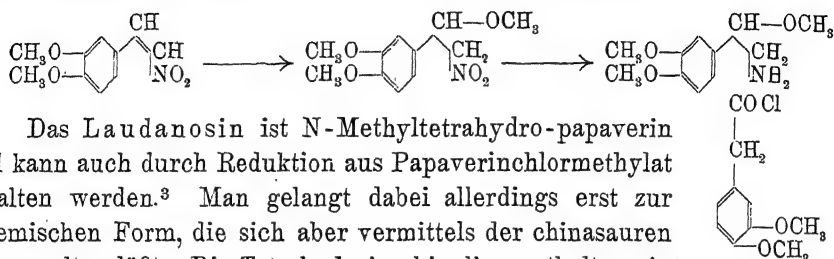
Bei der Reduktion des Kondensationsproduktes aus Aminoacetoveratron und Homoveratrumsäurechlorid mit Natriumamalgam wird nur die Ketogruppe des Acetoveratrons in die sekundäre Alkoholgruppe verwandelt. Beim Kochen der reduzierten Verbindung mit Phosphorpentoxyd in Xylollösung tritt Abspaltung von zwei Molekülen Wasser unter Ringbildung ein. Die so erhaltene Verbindung erwies sich mit dem natürlichen Papaverin vollständig identisch.



Eine Synthese des Papaverins und verwandter Verbindungen, die von Nitrostyrolen ausgeht, beschrieben C. Mannich und O. Walther.¹

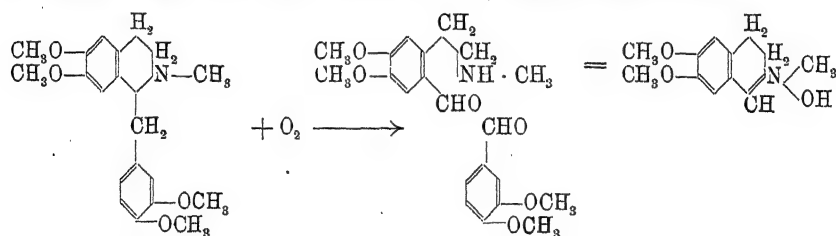
1) C. Mannich und O. Walther, Arch. d. Pharm. **265**. 1 (1927).

Die Methyläther der Nitrostyrole, nach der Methode von Rosenmund¹ gewinnbar, werden mit verkupferten Zinkstaub und Ameisensäure reduziert zu den entsprechenden Ätherbasen. Diese werden acyliert und durch Erwärmen mit Phosphoroxychlorid² in Xylollösung die Kondensation unter Wasser- und Methylalkoholabsplaltung durchgeführt.



Das Laudanosin ist N-Methyltetrahydro-papaverin und kann auch durch Reduktion aus Papaverinchlormethylat erhalten werden.³ Man gelangt dabei allerdings erst zur racemischen Form, die sich aber vermittle der chinasuren Salze spalten läßt. Die Tetrahydroisochinoline enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, nämlich jenes in Stellung 1 des Isochinolinrings. Eine Überführung des racemischen Laudanins in racemisches Laudanosin ist schon von O. Hesse⁴ beschrieben worden. Racemisches Laudanosin erhielten auch E. Späth und A. Burger⁵, als sie Papaverin mit Dimethylsulfat behandelten und die quaternäre Verbindung elektrolytisch reduzierten.

Wie Pyman⁶ zeigen konnte, läßt sich Laudanosin ähnlich wie Narcotin und Hydrastin mit Braunstein und Schwefelsäure oxydativ in zwei Hälften spalten und zwar in Dimethoxy- β -methylamino-äthyl-benzaldehyd und Veratrumaldehyd. Die erstgenannte Verbindung bildet gefärbte Salze, die offenbar von der tautomeren Form mit 5-wertigem Stickform (Ammoniumform, Isochinoliniumform) sich ableiten, wie es vom Spaltungsprodukt des Narcotins (Cotarnin) angenommen wird.



1) K. W. Rosenmund, Ber. d. d. chem. Ges. **46**. 1034 (1913). — Über die Methode von Rosenmund s. a. bei Synthese von Tyramin und Hordenin, S. 123, 125.

2) Eine Modifikation dieser Synthese unter Verwendung von Phosphorpentoxyd s. K. W. Rosenmund, M. Notnagel und H. Riesenfeldt, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 392 (1927).

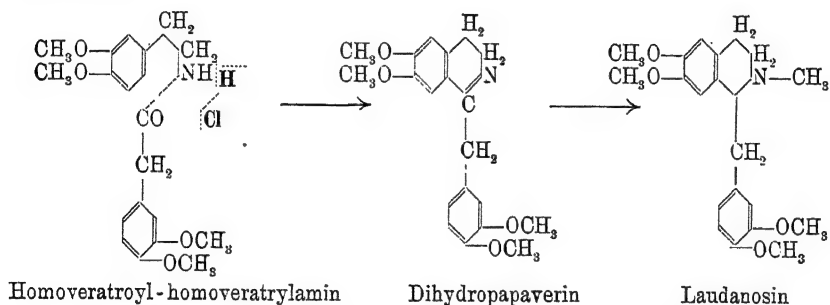
3) A. Pietet und B. Athanasescu, ebd. **33**. 2346 (1900).

4) O. Hesse, Journ. f. prakt. Chem. [2] **65**. 42 (1902).

5) E. Späth und A. Burger, Monatsh. f. Chem. **47**. 733 (1926).

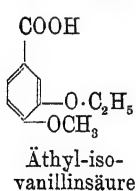
6) F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. **95**. 1266 (1909). — Die gleiche Spaltung wurde auch mit Mercuriacetat ausgeführt [J. Gadamer und Kondo, Arch. d. Pharm. **253**. 274 (1915)].

Zur Synthese des Laudanosins ließen Pictet und Finkelstein (l. c.) Homoveratrylamin mit Homoveratrumsäurechlorid reagieren. Das Kondensationsprodukt läßt sich unter Ringschluß in Dihydropapaverin überführen. Dessen Chlormethylat wurde mit Zinn und Salzsäure zu racemischem Laudanosin reduziert, das in die optischen Komponenten gespalten werden kann (s. oben). Pictet und Finkelstein gewannen das Homoveratrylamin aus Vanillin über Methylvanillin, Dimethylkaffeensäure¹, Dimethylhydrokaffeensäure, deren Chlorid, Säureamid. Das Homoveratrumsäurechlorid wurde aus Eugenol dargestellt über Acetyleugenol, Acetylhomovanillinsäure, Homovanillinsäure, Homoveratrumsäure (nach Tiemann).



Über die isomeren Trimethoxy-hydroxytetrahydro-N-Methyl-benzylisochinoline Laudanin, Laudanidin (Tritopin) und Codamin s. S. 492 und die Übersicht S. 526.

Das Laudanin gibt, wie Goldschmiedt 1892 fand, bei der Oxydation mit Permanganat Metahemipinsäure. Von den 3 Methoxylen sind also 2 im Isochinolinteil und die freie Phenolgruppe muß dem Benzylrest angehören. Die Methylierung zu Laudanosin (s. S. 530) ist neuerdings von E. Späth² mit Diazomethan ausgeführt worden. Bei der Äthylierung mit Nitrosoäthylurethan entsteht ein Äthyllaudanin, das mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung als saures Oxydationsprodukt Äthyl-iso-vanillinsäure liefert, wodurch das freie Hydroxyl im Laudanin festgelegt erscheint.²



Zur Synthese des Laudanins³ wurde Homoveratrylamin mit dem Säurechlorid der Homoisovanillinsäure kondensiert. Die freie Hydroxylgruppe der letzteren wurde durch Carboäthoxylierung geschützt. Beide Komponenten wurden aus Isovanillin erhalten. Homoveratrylamin über Veratrumaldehyd nach Rosenmund⁴, Homo-isovanillinsäure aus Isovanillin, über das Azlacton aus der Kondensation mit Hippursäure und Natriumacetat, 3-Oxy-4-methoxy-

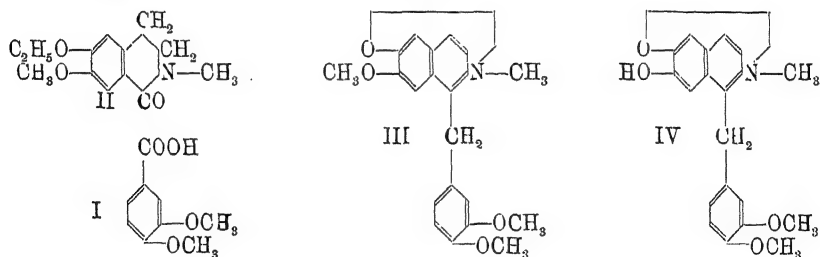
- 1) W. H. Perkin jun. und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **91**, 1079 (1907).
- 2) E. Späth, Monatsh. f. Chem. **41**, 297 (1920).
- 3) E. Späth und N. Lang, ebd. **42**, 273 (1921).
- 4) K. W. Rosenmund, Ber. d. d. chem. Ges. **43**, 3415 (1910).

phenyl-brenztraubensäure, die mit Wasserstoffsuperoxyd Homo-isovanillinsäure liefert.

E. Späth und A. Burger (l. c.) erhielten Laudanin auch aus Laudanosin (das aus Papaverin gewonnen worden war), durch partielle Verseifung mittels rauchender Salzsäure. Das durch Spaltung in die optischen Antipoden erhaltene Laudanosin gibt bei dieser partiellen Verseifung l-Laudanin, das mit Laudanidin (und Tritopin) sich identisch erwies. Umgekehrt konnte Laudanidin durch Methylierung mit Diazomethan in l-Laudanosin (das ist die nicht natürlich vorkommende Form) übergeführt werden. Auch Laudanidin führte nach Äthylierung und Oxydation zur Äthyl-isovanillinsäure (3-Äthoxy-4-methoxy-benzoesäure).¹

Als Pseudolaudanin bezeichneten Decker und Eichler² eine Verbindung, die durch Reduktion des Phenolbetains des N-Methylpapaverins erhalten wurde. Die Vermutung Deckers, daß dieses künstliche Laudanin-Isomere die freie Phenolgruppe im Isochinolinteil enthalte, konnte von E. Späth und H. Epstein³ bestätigt werden, denn hier konnte nach Äthylierung und Oxydation einerseits Veratrumsäure (I) und aus dem Isochinolinteil 1-Keto-2-methyl-6-äthoxy-7-methoxy-tetrahydroisochinolin (II) erhalten werden. Die freie Phenolgruppe ist im Pseudolaudanin also bei 6. Bei gelinder Oxydation geht es in das Phenolbetain des Papaverins (III) über, das auch beim Erhitzen von quaternären Papaverin(ium)-Salzen mit verdünnten Alkalien entsteht.

Bei der Pseudolaudanin-Bildung findet also keine Veränderung des Papaveringerüstes statt. Bei der Bildung des Protopapaverins, dem nach Späth und Epstein⁴ die Formel IV zukommt, wird auch die Methoxylgruppe in Stellung 7 verseift und es tritt eine Wanderung von Methyl an den Stickstoff mit Betainisierung ein.



Das Protopapaverin entsteht nach O. Hesse beim Erhitzen des salzsäuren Papaverins. Von Pictet und Kramers wurde es als Trimethyl-

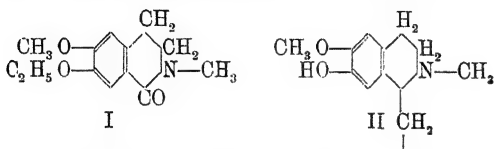
1) E. Späth und E. Bernhauer, ebd. 58. 200 (1925). — Die Untersuchung wurde mit kleinen Mengen des Originalpräparates von Laudanidin von O. Hesse, *Annal. d. Chem.* 282. 208 (1894), durchgeführt.

2) H. Decker und Th. Eichler, ebd. 385. 288 (1908). — 395. 377 (1913).

3) E. Späth und H. Epstein, *Ber. d. d. chem. Ges.* 59. 2793 (1926).

4) E. Späth und H. Epstein, *Ber. d. d. chem. Ges.* 61. 334 (1928).

papaverinol angesehen. Späth und Epstein konnten Protopapaverin durch Reduktion und Methylierung in racemisches Laudanosin überführen. Behandelt man mit Jodmethyl und reduziert mit Zinn und Salzsäure, so gelangt man zum racemischen Codamin. Dies kann dadurch bewiesen werden, daß der Äthyläther dieses Reduktionsprodukts bei der Oxydation 1-Keto-2-methyl-6-methoxy-7-äthoxy-tetrahydroisochinolin (I) liefert, die gleiche Verbindung, die aus äthyliertem Codamin von Späth und

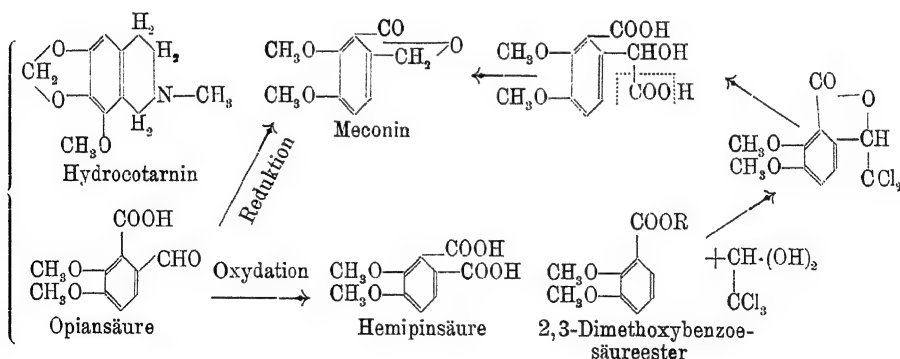


Epstein schon 1926 erhalten wurde. Im Codamin (II) ist also die Phenolgruppe in Stellung 7 des Isochinolinrests frei.

Konstitution von Narcotin und Narcein. Narcotin läßt sich durch verschiedene Mittel in zwei Verbindungen spalten, eine stickstoffhaltige und eine stickstofffreie, die ihrerseits in ausgedehnten Untersuchungen in ihrer Struktur erkannt worden sind. Beim Überhitzen mit Wasser, durch verdünnte Schwefelsäure oder durch Barytwasser entsteht unter Aufnahme von einem Molekül Wasser und Aufspaltung der Laktonbindung Hydrocotarnin und Opiansäure.

Die Opiansäure kann als *o*-Dimethylprotocatechualdehyd-*o*-Carbon-säure bezeichnet werden. Bei der Reduktion wird sie in die entsprechende Alkoholsäure (Lacton), das Meconin verwandelt, eine Verbindung, die sich in kleiner Menge auch frei im Opium vorfindet und aus dem Narcotin neben Hydrocotarnin entsteht, wenn man bei der Spaltung reduzierende Mittel verwendet. Das Meconin ist von Fritsch¹ synthetisch dargestellt worden, ausgehend von 2,3-Dimethoxybenzoesäure und Chloralhydrat.

Bei der Oxydation der Opiansäure entsteht die gut charakterisierte Hemipinsäure (s. S. 525).

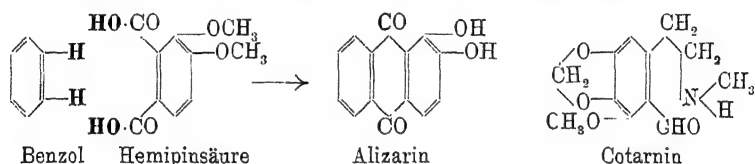


Die Konstitution der Opiansäure folgt aus der Bildung von Vanillin-methyläther bei der Destillation des Natriumsalzes über Natronkalk, aus

1) P. Fritsch, Annal. d. Chem. **301**. 352 (1898).

der durch Synthese ermittelten Konstitution des Meconins, sowie aus den Beobachtungen, die über die Natur der Hemipinsäure gemacht wurden. So gibt sie z. B. mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid kondensiert und nach dem Behandeln des entstandenen Produktes mit konzentrierter Schwefelsäure Alizarin.¹

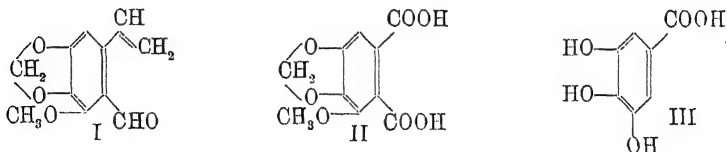
Bei der oxydativen Spaltung des Narcotins entsteht neben Opiansäure das Cotarnin, welches auch durch Oxydation des Hydrocotarnin erhalten werden kann. Das freie Cotarnin ist keine Isochinolinverbindung mehr, wie der Abbau desselben nach der Hofmannschen Methode lehrte, denn bei der Spaltung des Jodmethylats der vollständig am Stickstoff methylierten Verbindung durch Kochen mit Lauge erhält man Trimethylamin, nachdem zwei Methylgruppen aufgenommen wurden. Das Cotarnin ist aber eine sekundäre Base, muß daher die Gruppe NHCH_3 enthalten, kann also keinen Pyridin- resp. Isochinolinring besitzen.



Die Konstitution des Cotarnins ergab sich aus der Untersuchung des stickstofffreien, ungesättigten Spaltungsstückes, wie man es bei der erschöpfenden Methylierung gleich in der ersten Stufe des Abbaus erhält, wenn das Amin aliphatisch gebunden ist.

Diese Verbindung, Cotarnon (I.) genannt, geht bei der Oxydation in die zweibasische Cotarnsäure (II.) über, deren Konstitution dadurch erkannt wurde, daß sie mit Jodwasserstoffsäure erhitzt, in Gallussäure (III.) übergeführt wird, ferner eine Methoxylgruppe enthält und ein Anhydrid bildet; die beiden Carboxylgruppen stehen also in o-Stellung.

Die Verteilung der Methoxyl- und Dioxymethylengruppe im Molekül war damit noch nicht sichergestellt. Sie ist jedoch sowohl von Roser², dem wir den hier gegebenen Konstitutionsbeweis verdanken, dann auch von Freund und Becker³ so festgestellt worden, wie sie unsere Formeln veranschaulichen.



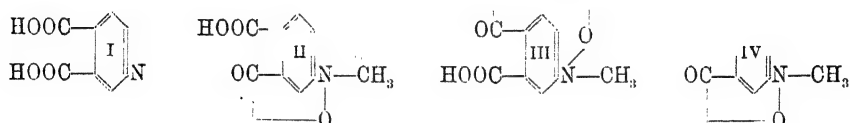
Cotarnin und Cotarnon sind Aldehyde; sie geben mit Hydroxylamin Oxime.

1) K. Lagodzinski, Ber. d. d. chem. Ges. **28**. 1427 (1895).

2) W. Roser, Annal. d. Chem. **249**. 156 (1888). — **254**. 334 (1889).

3) M. Freund und F. Becker, Ber. d. d. chem. Ges. **36**. 1521 (1903).

Einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der Cotarninformel gibt die Oxydation der Base, die schon von Wöhler ausgeführt wurde und die zur Apophyllensäure führte. Diese gibt beim Erhitzen mit Salzsäure die schon mehrfach erwähnte Cinchomeronsäure (I), als deren Methylbetain sie aufzufassen ist. Die hier angeführte und von Kirpal¹ befürwortete Formel der Apophyllensäure (II) ist von Mumm und Gottschaldt² bestritten worden. Diese Autoren ziehen die Formel (III)



vor; doch konnten Kirpal und Reiter die Kirpalsche Formel neuerdings unterstützen. Durch Abspaltung von CO_2 sollte diese Verbindung in Trigonellin (IV) umwandelbar sein.

Das Cotarnin ist also eine Base mit aliphatisch gebundenem Aminrest anzusehen. Sein Übergang in Isochinolinderivate, wie Hydrocotarnin, wird verständlich, wenn man in Betracht zieht, daß es bei mehreren Reaktionen in Form der tautomeren Verbindung (s. a. S. 530) zu reagieren vermag, und daß auch seine Salze, die es unter Wasseraustritt bildet, als Dihydroisochinolinverbindungen zu betrachten sind.

Ähnliche Verhältnisse werden wir auch beim Hydrastin, bzw. Hydrastinin antreffen. Cotarnin und Hydrastinin sind pharmakologisch interessante Verbindungen (blutstillende Mittel, Styptica). Verwendet wird das salzsaure Cotarnin, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ + H_2O , hellgelbe, leicht lösliche Nadeln. Cotarnin selbst ist in kaltem Wasser wenig löslich, leicht in Alkohol und Äther; F. 132° . Cotarnin läßt sich auch durch Eliminierung der Methoxylgruppe (über die Dihydroverbindungen) in das wertvollere Hydrastinin überführen.³ Beide Hämostatika sind übrigens synthetisch zugänglich.

Die Synthese der Cotarnsäure wurde vom 5,6-Methylendioxy-1-hydrindon aus ausgeführt.⁴ Cotarnin wurde zuerst von Salway⁵ synthetisiert, ausgehend vom Myristicin. Eine Modifikation dieser Synthese⁶ läßt sich wie folgt darstellen:

1) A. Kirpal, Monatsh. f. Chem. **24**, 519 (1903). — A. Kirpal und E. Reiter, Annal. d. Chem. **433**, 112 (1923).

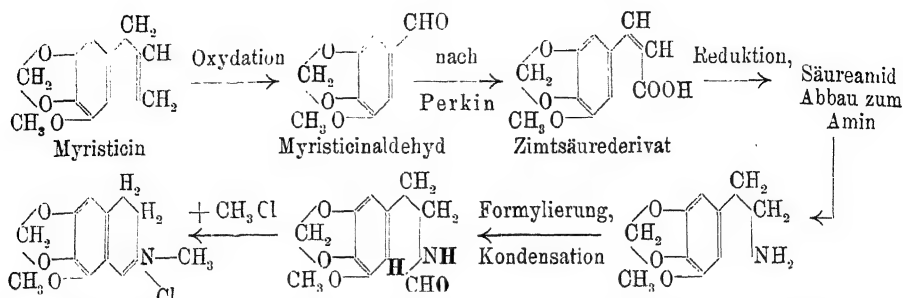
2) O. Mumm und E. Gottschaldt, Ber. d. d. chem. Ges. **55**, 2075 (1922).

3) F. L. Pyman und F. G. P. Remfry, Journ. Chem. Soc. **101**, 1595 (1912).

4) W. H. Perkin, R. Robinson und F. Thomas, Journ. Chem. Soc. **95**, 1977 (1909).

5) A. H. Salway, ebd. **95**, 1204 (1909). — **97**, 1208 (1910).

6) H. Decker und P. Becker, Annal. d. Chem. **395**, 328 (1913).



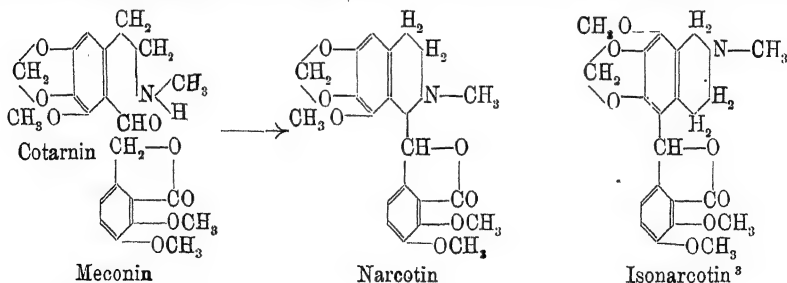
Cotarninchlorhydrat Formyl-homomyristicylamin \rightarrow Nornarcotin Homomyristicylamin

Die Synthese des Cotarnins hat nur wissenschaftliches Interesse, da man Cotarnin leicht durch Oxydation aus dem im großen Überschuß anfallenden Narcotin gewinnen kann.¹ Diese Oxydation ist schon 1844 von Wöhler mit Braunstein und Schwefelsäure ausgeführt worden.

Die Totalsynthese des Narcotins ist als durchgeführt anzusehen, da nicht nur Cotarnin, sondern auch Meconin künstlich dargestellt wurde (s. oben) und die Vereinigung beider durch Kochen in alkoholischer Lösung mit Pottasche während mehrerer Stunden sich erzwingen läßt.² Die zunächst erhaltene racemische Verbindung entspricht dem Gnoscopin (s. S. 493), das sich in die optischen Antipoden spalten läßt.

Der Versuch einer Synthese des Narcotins aus Hydrocotarnin und Opiansäure hatte zu einem Isomeren geführt (Liebermann).³ Von Nitro-meconin und Cotarnin kamen Hope und Robinson (l. c.) zu einem stereoisomeren β -Gnoscopin, das durch anhaltendes Erhitzen in alkoholischer Lösung in das gewöhnliche (α)-Gnoscopin übergeführt werden konnte.

Die Verkettung der beiden Teile des Narcotinmoleküls in der Art, wie es unsere Formel zum Ausdruck bringt, folgt daraus, daß im Alkaloid weder eine freie Carboxyl- noch eine Aldehydgruppe nachzuweisen ist, die erst bei der Spaltung an den ausgezeichneten Stellen zum Vorschein kommen.



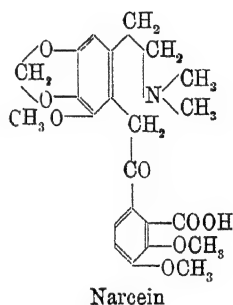
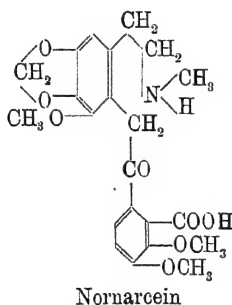
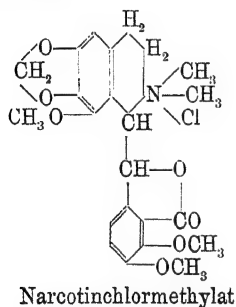
1) Über synthetische Versuche in der Reihe des Cotarnins s. E. Hope und R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **99**, 1153, 2114 (1911). — **103**, 361 (1913). — **105**, 2085 (1914).

2) W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. **99**, 775 (1911).

3) C. Liebermann, Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 183, 2040 (1896). — M. Freund und K. Fleischer, ebd. **45**, 1171 (1912). — E. G. Jones, W. H. Perkin u. R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **101**, 257 (1912).

Das Narcein kann aus dem Narcotinchlormethylat durch Erhitzen mit Alkali erhalten werden.¹ Da es sich überdies verestern läßt, also eine Carboxylgruppe enthält, ferner die Ketogruppe und zwei Methylgruppen am Stickstoff nachgewiesen werden konnten, ergibt sich aus alledem die von Freund² und seinen Mitarbeitern zuerst angegebene Konstitutionsformel, die sie auch in späteren Arbeiten bestätigen konnten. Auch gelang es ihnen das Molekül in jene Bestandteile zu spalten, die wir schon beim Narcotin kennen gelernt haben. Sie erhielten Hemipinsäure und Hydrocotarnin durch Spaltung des Narcindonins, welches durch Entziehung der Elemente eines Moleküls Wasser aus dem Narcein entsteht.

Das Narcein gehört eigentlich zur Gruppe der fettaromatischen Basen. Durch Erhitzen mit verdünnter Essigsäure konnte Rabe³ Narcotin über Gnoscopin in das als Nornarcein bezeichnete Keton überführen. Beide Reaktionen, sowohl die von Roser, wie jene von Rabe sind analog jenen die beim Cinchonin und Chinin (s. S. 414) als Hydraminspaltung nach Rabe beschrieben wurden. Die gleiche Reaktion führt auch vom Oxycodein zum Ketodihydromethylmorphimethin, vom Hydrastin zum Methylhydrastein.



4. Cryptopingruppe

Konstitution von Cryptopin und Protopin. Da das Narcein aus dem der vollkommenen Synthese zugänglichen Narcotin erhalten werden kann, ist es selbst von Grund auf künstlich darstellbar. Ebenso sind die der Berberin- und Corydalingruppe nahestehenden Opiumalkaloide Cryptopin und Protopin synthetisiert worden. Die Aufklärung der Konstitution verdankt man Perkin⁴, die Synthese Haworth und Perkin.⁵

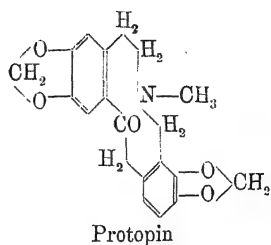
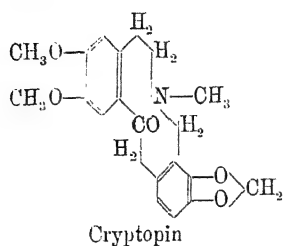
1) W. Roser, *Annal. d. Chem.* **247**. 167 (1888). — M. Freund und G. B. Frankforter, *ebd.* **277**. 20 (1893). — E. Hope und R. Robinson, *Journ. Chem. Soc.* **105**. 2085 (1914).

2) M. Freund und H. Michaels, *Annal. d. Chem.* **286**. 248 (1895). — M. Freund, *Ber. d. d. chem. Ges.* **40**. 194 (1907). — M. Freund und P. Oppenheim, *ebd.* **42**. 1084 (1909).

3) P. Rabe, *Ber. d. d. chem. Ges.* **40**. 3280 (1907).

4) W. H. Perkin, *Journ. Chem. Soc.* **109**. 815 (1916). — **113**. 492, 722 (1918). — **115**. 713 (1919).

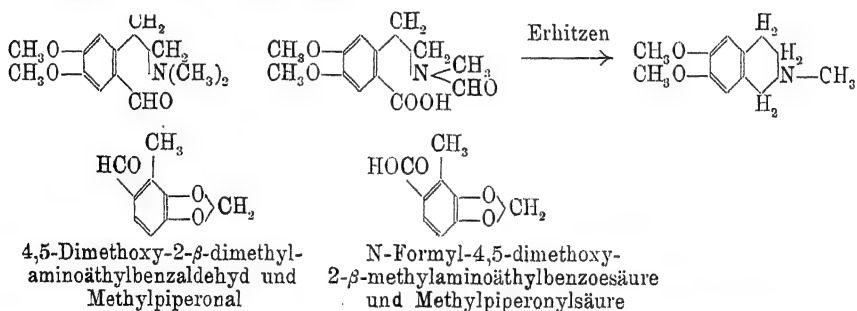
5) R. D. Haworth und W. H. Perkin, *ebd.* **129**. 1769 (1926).



Die erste genauere Untersuchung des Cryptopins durch Pictet und Kramers¹ ließ erkennen, daß es sich um eine gesättigte Base mit OCH_3 — und wahrscheinlich einer $=\text{O}_2\text{CH}_2$ -Gruppe handelt. Die oxydative Spaltung führte zu der der Opiansäure isomeren Metaopiansäure² und weiter zu Metahempinsäure³, die schon als Oxydationsprodukt von Papaverin (s. S. 525) genannt wurde.

Das Protopin unterscheidet sich konstitutiv vom Cryptopin nur dadurch, daß es an Stelle der beiden Methoxylgruppen eine zweite Dioxymethylengruppe trägt. Danckwortt⁴ konnte auf indirektem Wege eine Ketongruppe nachweisen, ferner feststellen, daß die Alkaloide kein Phenanthrengerüst enthalten. Die aufgestellte Formel erwies sich aber als verfrüht.

Den Angelpunkt für die Auffindung der richtigen Konstitutionsformel bildete das (Anhydro-)Tetrahydromethylcryptopin, das von Perkin im Verlaufe einer bewundernswerten Untersuchung aus Cryptopinmethosulfat durch Reduktion mit Natriumamalgam in saurer Lösung gewonnen wurde. Die Anhydrierung mit Acetylchlorid und Oxydation führte zu den folgenden vier Spaltungsstücken:



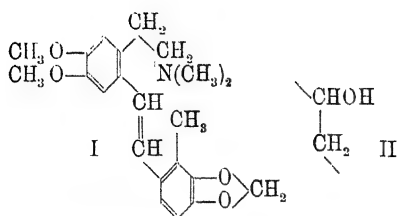
Damit war zunächst die Gegenwart einer Oxymethylengruppe, die früher nicht sicher bewiesen war, sichergestellt. Diese Gruppe gehört einem Piperonylring an. Die Oxydationsprodukte des Anhydrotetrahydromethylcryptopins (I) führen zu nachstehender Konstitutionsformel für diese

1) A. Pictet und G. H. Kramers, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 1329 (1910).

2) Synthese von W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. **109**. 815 (1916).

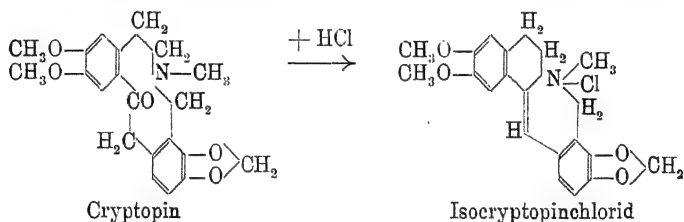
3) Synthese von B. D. W. Luff, W. H. Perkin und R. Robinson, ebd. **97**. 1131 (1910.)

4) P. W. Danckwortt, Arch. d. Pharm. **250**. 590 (1912).

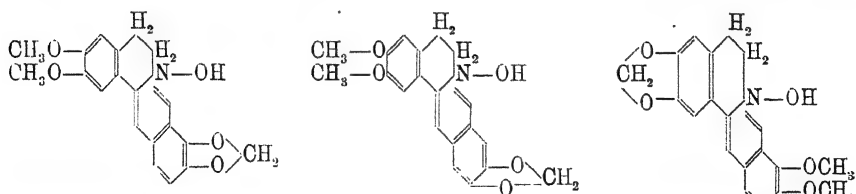


Base. Dem Tetrahydromethylcryptopin entspricht dann (II). Dies macht bereits die oben angeführte Cryptopin-formel wahrscheinlich, die noch durch andere Umwandlungsreaktionen bestätigt werden konnte. Cryptopin und Protopin enthalten also einen Ring von

10 C-Atomen. Dieser Ring kann leicht in den Diisochinolinring übergeführt werden. Dadurch gehen die Alkaloide leicht in solche der Berberingruppe über. Das von Danckwörtt (l. c.) durch Reduktion (der Keto- in die sekundäre Alkoholgruppe) mit Natriumamalgam aus Cryptopin erhaltene Dihydrocryptopin kann durch kondensierende Mittel wie Acetylchlorid in die beiden isomeren Chloride von quaternären Basen, α - und β -Isodihydrocryptopin, umgewandelt werden. Diese Chloride sind wieder isomer mit jenen von Methyltetrahydroberberin. Auch das Cryptopin selbst kann durch Einwirkung von Salzsäure in ein Diisochinolinderivat, das Isocryptopinchlorid, übergeführt werden:

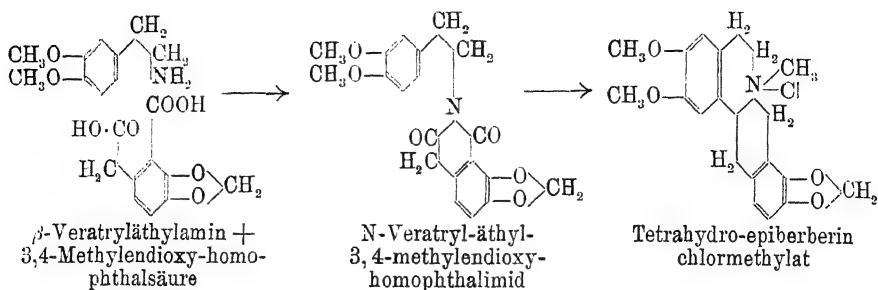


Durch Entmethylierung von Isocryptopinchlorid und vorsichtige Oxydation des Zwischenprodukts erhielt Perkin das dem Berberin isomere und nur durch die vertauschte Stellung der $(\text{OCH}_3)_2$ - und O_2CH_2 -Gruppe verschiedene Epiberberin. Auch die umgekehrte Reaktion konnte durchgeführt werden. Ein Versuch, das Epiberberin zu synthetisieren, führte zum Pseudo-Epiberberin.¹

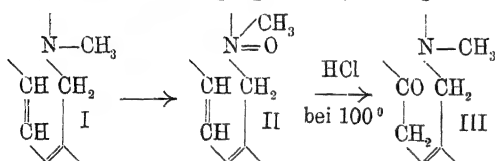


Die Synthese von Cryptopin und Protopin nach Haworth und Perkin (l. c.) läßt sich wie folgt darstellen:

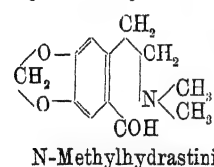
1) J. S. Buck und W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. **125**. 1675 (1924). — Über synthetische Versuche in der Reihe des Cryptopins und Protopins s. a. G. A. Edwards, ebd. **129**. 740, 813 (1926). — T. S. Stevens, ebd. **131**. 178 (1927).



Das Tetrahydro-epiberberinchlormethylat wird durch elektrolitische Reduktion des zuerst gebildeten Oxy-epiberberins erhalten. Mit Silberoxyd wird es in Anhydrodihydrocryptopin (I) und dieses über das Aminoxyd (II)¹ in Cryptopin (III) übergeführt.²



Einen analogen Abbau, wie Perkin am Cryptopin, konnten Gadamer und v. Bruchhausen³ am Protopin durchführen. Die Oxydation des Anhydrotetrahydro-methyl-protopins führt zu den gleichen stickstofffreien (Piperonyl-) Derivaten; als stickstoffhaltige entstehen statt der Dimethoxy- die Methylenedioxyderivate, d. h. das N-Methylhydrastinin.



Ebenso ist der Gang der Synthese des Protopins ein ganz analoger. An Stelle des Veratryl-äthylamins tritt hier das β -Piperonyl-äthylamin (Haworth und Perkin l. c.)

In den Corydalisarten wird das Protopin von konstitutiv ganz nahe verwandten Alkaloiden begleitet, den Methylprotopinen Corycavin und Corycavamin, ferner dem Corycavidin, das einem Methyl-Alloecryptopin entspricht.⁴

Pharmakologie der Opiumalkaloide

Allgemeines. Dem konstitutiven Unterschied der Alkaloide der Morphin- und der Papaveringruppe geht auch ein pharmakologischer zur Seite. Wie oben schon bemerkt wurde, ist speziell das Papaverin durch seine erschlaffende, Spasmen-lösende Wirkung auf die glatte Mus-

1) Durch Behandlung mit Perbenzoesäure; s. N. Prileschajew, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 4811 (1909).

2) In analoger Weise erfolgte die Synthese des β -Homochelidonins (Alloecryptopin), einer Nebenbase des Chelidonins durch R. D. Haworth und W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. **129**. 445 (1926).

3) J. Gadamer und F. v. Bruchhausen, Arch. d. Pharm. **260**. 97 (1922).

4) F. v. Bruchhausen, Arch. d. Pharm. **263**. 570 (1925). — E. Späth und H. Holter, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 1891 (1927).

kulatur in den letzten Jahren zu einem geschätzten Medikament geworden. Ein vollständiger Parallelismus zwischen Wirkung und Konstitution besteht aber nicht. Schon beim Menschen sind insbesondere in der Reihe der Phenanthrenderivate wesentliche pharmakologische Unterschiede vom Morphin zum Codein und Thebain zu bemerken und das Verhalten je nach der Dosierung, Applikationsform und Versuchstier kann auch beim gleichen Alkaloid recht different ausfallen.

Im Opium und in den modernen Spezialpräparaten, die entweder die Gesamtheit der Opiumalkaloide (Pantopon) oder Morphin, in Kombination mit Alkaloiden der Papaverin-(Narcotin-)Gruppe enthalten, sind nicht bloße additive pharmakologische Wirkungen nachzuweisen. So vermag z. B. das an sich nicht narkotisch wirkende Narcotin in Gemeinschaft mit Morphin verabreicht, dessen narkotischen Effekt zu erhöhen.¹ Das wesentlichste Moment in bezug auf die therapeutische Anwendung ist darin zu erblicken, daß in den Opiaten ein ätiotroper Faktor, die Lösung von Kontraktionen, der Ursache des Schmerzes, zu den symptomatischen Wirkungen des Morphins (Ausschaltung der Schmerzempfindung) hinzukommt.

Die Tatsache, daß die Versuchstiere sich untereinander und gegenüber der Wirkung am Menschen recht ungleich verhalten, hat selbst für die isolierten Alkaloide zu umstrittenen Resultaten geführt. Wir beschreiben im folgenden zunächst die pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der einzelnen Alkaloide, dann ihrer Kombinationen und einiger Derivate, wie auch des Apomorphins, das als das beste Brechmittel anerkannt wird.

Morphin

Die akute Vergiftung. Zur Verwendung kommt in der Regel das salzsaure Salz. Die mittlere Dosis beträgt 0,01 g; dies entspricht 1 ccm der gewöhnlich angewandten 1 prozentigen Lösung, die subcutan injiziert wird (Wood 1855). Die Wirkung macht sich dann nach etwa 10 Minuten geltend. Bei der peroralen Einnahme dauert es länger; bei gefülltem Magen kann es $\frac{1}{2}$ —1 Stunde gehen, auf nüchternen Magen tritt die Wirkung schneller ein.

Die bemerkenswerteste Eigenschaft des Morphins ist die Herabsetzung der Schmerzempfindung. Sie kann beim erwachsenen Menschen schon durch Gaben von 0,005 g des salzsauren Salzes erreicht werden. Diese Beeinflussung der schmerzempfindenden Zentren geht allen andern Wirkungen voraus. Einzig das Atemzentrum und die damit in naher Beziehung stehenden Zentren, die den Hustenreflex auslösen, zeigen eine ähnliche Empfindlichkeit. Mit kleinen Morphindosen kann man also,

1) W. Straub, Biochem. Zeitschr. 41. 419 (1912).

ohne Schlafbedürfnis zu erzielen, Schmerzen herabsetzen. In dieser Hinsicht wird Morphin von keinem natürlichen Alkaloid erreicht. Nur einige künstliche Morphinderivate wirken ähnlich. Die Analgetika der Antipyrinreihe (Pyramidon) erreichen für sich allein ebenfalls keineswegs die schmerzlindernde Wirkung des Morphins. Die maximale therapeutische Dosis ist 0,03 g pro dosi, 0,1 g pro die. Bei 0,03 g des salzsauren Salzes beginnen aber nicht selten schon toxische Erscheinungen sich einzustellen. In Ausnahmefällen haben schon diese Mengen den Tod verschuldet¹, sonst kann man mit etwa 0,2 g als unterer Grenze der letalen Dosen für erwachsene Menschen rechnen. Die mittlere letale Dosis dürfte 0,3 — 0,4 g betragen. Besonders empfindlich sind Patienten mit Zirkulationsstörungen, Herzinsuffizienz, Arteriosklerose. Cloetta führt diese Empfindlichkeit auf die geringe Oxydationskraft der Gewebe infolge mangelnder Zufuhr von Sauerstoff und die verschlechterten Ausscheidungsbedingungen zurück.²

Noch empfindlicher als Greise sind Säuglinge. Ältere Kinder scheinen im Gegensatz zu einer verbreiteten Annahme nicht empfindlicher als Erwachsene, auf gleiches Körpergewicht bezogen, zu sein. Der noch nicht selbständig atmende Fötus im Mutterleib ist gegen Morphin sehr resistent. Während der Geburt kann zwar das Kind durch das zum sogenannten Geburtsdämmer Schlaf angewandte Morphin gefährdet werden, doch wird einerseits durch die Anwendung von weniger die Atmung bedrohenden Kombinationen oder Derivaten dem vorgebeugt, andererseits kann eine gewisse Hemmung des Atemzentrums von Vorteil sein, wenn dadurch zu frühe Atembewegungen verhindert werden, durch welche das Kind Flüssigkeit in die Lunge einziehen könnte. Während der Schwangerschaft erscheint das Kind durch Morphinverabreichung an die Mutter also nicht bedroht, dagegen ist der Säugling von der Amme aus gefährdet, da Morphin in die Milch übergeht.

Die gewöhnliche Gabe von 0,01 g subcutan erzeugt beim Erwachsenen zunächst ein leichtes Wärmegefühl, das angenehm empfunden wird, um so mehr als die Empfänglichkeit für Schmerzindrücke ge-

1) Eine Morphinvergiftung durch 0,25 g Opium (entsprechend 0,025 g Morphin) beschrieb Joachimoglu. Über zwei Todesfälle mit 0,04 g Morphin, bzw. 0,02 g Morphin (HCl) + 0,0005 g Scopolamin (HBr) s. W. Dehner, *Klin. Wochenschr.* **1927**, S. 1412. Über die Rettung eines sieben Wochen alten Säuglings, der 0,04 g rektal erhalten hatte, s. J. Fleischer, *Deutsche mediz. Wochenschr.* **1928**, S. 921.

2) Gefährdet scheinen besonders auch Tabetiker während der Krisen s. H. Taterka und H. Pinéas, *Der Nervenarzt*, **1928**, Nr. 9. — s. a. A. Schüler, *Klin. Wochenschr.* **1929**, S. 74. — Hier handelt es sich nicht um Dyspnoe, sondern um eine Störung des automatischen Ablaufs der Atmung; die Kranken scheinen atmen zu „vergessen“. Ebenso gefährdet sind Patienten mit Stenosen der Luftwege. Dringende Warnung vor der Morphinverwendung nach einem tödlich verlaufenen Falle nach Injektion von nur 0,02 g s. G. Claus, *Deutsche mediz. Wochenschr.* **1926**, S. 661.

dämpft wird, nicht aber jene für die Auffassung äußerer Eindrücke. Es wird förmlich das Körperliche ausgeschaltet, der Intellekt zunächst eher gehoben. Dieser Zustand ist ganz wesentlich verschieden von jenem der Alkoholwirkung. Unter dem Einfluß des Morphins kommt es nicht zum Bewegungsdrang unter geistiger Lähmung, daher auch nicht zu Ausschreitungen und Verbrechen. Später erfolgt Mattigkeit, Wachträume und Schlaf.

Bei größeren Dosen sind die Zwischenstadien verwischt. Bei manchen Menschen tritt vor dem Lähmungsstadium ein Excitationsintervall auf. Bei Gaben von 0,03 g tritt meist ohne dieses Stadium schnell ein tiefer Schlaf ein, das Gesicht ist dabei rot, Mund und Rachenschleimhaut sind trocken. Bei hohen Dosen kann der Schlaf auch durch starke Reize nicht aufgehoben werden. Die Bewußtlosigkeit verwandelt sich dann in tiefes Koma: die Atmung setzt aus, das Gesicht wird cyanotisch, die Pupillen erscheinen sehr stark verengt, was die Diagnose der Morphinvergiftung erleichtert. Die Atmung nimmt oft den Cheyne-Stokesschen Typus an. Die verhältnismäßig geringe Wirkung des Morphins auf das Herz und die Zirkulation zeigt sich darin, daß der Puls lange noch kräftig bleibt. Schließlich erlahmt aber auch die Herztätigkeit. Der Tod erfolgt durch Atemstillstand. In diesem Endstadium ist die Körpertemperatur erniedrigt, der Blutdruck gefallen. Mitunter, besonders bei Kindern, hat man auch Krämpfe eintreten gesehen, ein Beweis dafür, daß auch der Mensch, wie die Tiere in einem zweiten Stadium Morphin als Krampfgift empfinden würde, wenn nicht das Atemzentrum ein vorheriges Versagen verschulden würde. Kommt es nicht zum tödlichen Ausgang, so bleibt noch längere Zeit ein tiefes Schlafbedürfnis bestehen, auch können die Patienten von neuem in den lebensbedrohenden komatösen Zustand zurückfallen.

Als Nebenerscheinung tritt, und zwar häufiger bei therapeutischen Dosen, Übelkeit und Erbrechen ein. Nach einer überstandenen schweren Vergiftung bleibt eine Obstipation zurück, Erschwerung der Diurese. Auch die Magenentleerung ist verzögert. Nicht selten tritt Juckreiz auf.

Zur Behandlung der Morphinvergiftung werden wiederholte Magenspülungen, eventuell mit einer verdünnten Lösung von Kaliumpermanganat empfohlen. Das Morphin wird, auch wenn es unter Umgehung des Verdauungstraktes (parenteral) einverleibt wurde, doch zum Teil durch die Magenschleimhaut ausgeschieden und gelangt damit in den Darm. Daher sind Abführmittel ganz am Platze. Von diuretischen Mitteln ist wenig zu erwarten und mit Brechmitteln kommt man zu spät, wenn die Narkose so weit fortgeschritten ist, daß das Brechzentrum nicht mehr erregbar genug ist. Die Vergiftungsgefahr wird aber wesentlich herabgesetzt durch das vom Morphin selbst hervorgerufene Erbrechen. Das Permanganat vermag Morphin durch Oxydation zu entgiften. Das im Magen-Darmkanal erscheinende Alkaloid kann auch durch eingenommene

Präparate von Tierkohle adsorbiert werden. Tee-Extrakte und andere gerbsäurehaltige Flüssigkeiten, die Morphin in eine schwerlösliche Form bringen sollen, bewährten sich nicht und sind vielleicht durch die Verzögerung der Darmentleerung nicht am Platze.

Atropin galt nicht ganz mit Recht als Antagonist des Morphins.¹ Es kann durch seine spasmolytische Wirkung die Darmentleerung begünstigen. Zur Erregung des Atemzentrums haben sich hohe subcutane Atropindosen wiederholt als lebensrettend erwiesen, neuerdings wird aber das Lobelin vorgezogen², um so mehr als die pharmakologischen Grundlagen der atemanregenden Wirkung des Atropins in Frage gestellt wurden (Bornstein).³ Als symptomatische Gegenmittel bei Morphinvergiftungen werden noch verwendet: Verhinderung des Einschlafens durch Bewegung, Strychnin-Injektionen (0,002 g); Caffein, Campher, Adrenalin. Die Er-lahmung der Herztätigkeit ist bloß eine sekundäre Erscheinung, daher nützen eigentliche Herzmittel weniger.

Nimmt man als mittlere letale Dosis für den an Morphin nicht gewöhnten Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht 0,35 g an, so kommt man zu einer Dosis letalis pro kg von 0,005 g. Unter allen Lebewesen erscheint damit der Mensch gegen Morphin als am meisten empfindlich. Dies hängt offenbar mit der höchsten Entwicklung des Nervensystems zusammen. Die letalen Dosen für selbst hochentwickelte Tiere liegen meist wesentlich höher wie jene des Menschen, doch dürfte die Empfindlichkeit auch innerhalb der gleichen Tierart mitunter recht schwanken. Wieweit das Alter der Tiere dafür verantwortlich zu machen ist, scheint auch nicht abgeklärt. Besonders empfindlich sind Katzen und wahrscheinlich alle katzenartigen Raubtiere. Ältere Katzen sollen empfindlicher sein als junge. Als kleinste letale Dosen⁴ werden pro kg 0,04—0,08 g angegeben. Sehr empfindlich sind auch Pferde und Rinder (Dosis let. min. 0,06 g pro kg). Hunde sind nicht nur weniger empfindlich, son-

1) S. a. E. Joel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **132**. 63 (1928). — Fr. Tiemann, ebd. **135**. 213 (1928). — Atropin wird von manchen Autoren als „Teilantidot“ des Morphins bezeichnet (s. Wirkung auf die Iris).

2) Über die Errettung einer Frau, die in selbstmörderischer Absicht 3,6 g Morphin zu sich genommen hatte durch fortgesetzte Lobelin-Injektionen (0,01 g) s. S. Stern, Deutsche mediz. Wochenschr. **51**. 316 (1925). — Dasselbst Beschreibung älterer Vergiftungsfälle.

3) Bornstein, Deutsche mediz. Wochenschr. **1921**, Nr. 23. — s. a. Dupré und Logre, Nouveau traité de médecine 1925, Bd. 6, S. 370. — Dréser, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **30**. 385 (1892). — Größere Atropindosen (über 2 mg) sollen die Gefahr der Atemlähmung nach neueren Anschauungen sogar eher erhöhen.

4) In den folgenden Angaben dürfte es sich meist um subcutane Applikation handeln. Eine Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen s. bei F. Flury und Fr. Zernik, Abderh. Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. IV. 7. S. 1397 (1928). — Über die Reaktion verschiedener Tierarten s. T. u. Ph. Fröhner, Monatsh. f. prakt. Tierheilkunde 1893. — Heß, Arch. f. wissenschaftl. und prakt. Tierheilk. Bd. **27**. (1901).

dern reagieren auch anders als Katzen. Die letale Dosis für Hunde ist nach Kunkel etwa 0,2 g pro kg. Auf der einen Seite wird aber angegeben, daß junge Hunde schon auf wenige mg hin tödlich vergiftet werden können, während man bei größeren Hunden von etwa 6—7 kg Gewicht bis 2 g geben konnte und noch Erholung eintrat.

Nagetiere dürften im allgemeinen noch weniger empfindlich sein als Hunde. Die kleinsten letalen Dosen pro kg sind etwa für die Maus 0,2—0,4 g, Ratte 0,4 g, Meerschweinchen 0,5—0,6 g, Kaninchen 0,4—0,8 g. Noch weniger empfindlich ist der Frosch, dessen Verhalten wiederholt und besonders eingehend von Witkowski¹ studiert wurde. Über den Einfluß auf niedere Tiere, Schimmelpilze, Bakterien, Keimpflanzen² und Fermente ist wenig sicheres ermittelt worden. Die Wirkung ist, wenn überhaupt vorhanden, so in der Regel wohl gering und steht in keinem Verhältnis zur toxischen Wirkung auf die höher entwickelte Tierwelt.

Hinsichtlich des verschiedenartigen Verhaltens der höheren Tiere (s. a. S. 490) sei noch folgendes bemerkt: Der Frosch verfällt auf Gaben von etwa 0,02 g an in Narkose; volle Narkose bei etwa 0,05 g, das heißt bei einer Menge, die für den Menschen schon schwer toxisch ist. Vergleicht man die Gewichte, 30 g Frosch zu etwa 70 kg Mensch, so sieht man, daß Morphin für den Menschen auf gleiches Gewicht bezogen, etwa 2000 mal giftiger ist als für den Frosch, der unabhängig von der Lungenatmung leben kann, daher, falls er nicht an Erschöpfung zugrunde geht, die Zeit bis zur allmählichen Ausscheidung des Morphins zu überdauern vermag. Am Frosche konnte man studieren, wie die Empfindlichkeit der einzelnen Partien des Nervensystems mit der entwicklungsgeschichtlichen Differenzierung zunimmt. Der mit Morphin narkotisierte Frosch verhält sich erst wie ein Tier ohne Großhirn, dann wie ein solches, dem man das Kleinhirn entfernt hat, schließlich, bei voller Einwirkung des Giftes, erlöschen auch die Reflexe. In einem zweiten Stadium treten während des tiefen Schlafs Reflexzuckungen auf, die immer mehr zunehmen, bis es zu andauernden tonischen Krämpfen kommt, die ganz jenen des Strychnin-Tetanus gleichen und wie dieser eine Folge der stark erhöhten Reflexerregbarkeit des Rückenmarks darstellen.

Dieses zweite oder tetanische Stadium kann man nur beim Kaltblütler in voll ausgebildetem Maße beobachten. Wie oben schon bemerkt, sind Andeutungen der Krampfwirkung mitunter auch bei der Vergiftung am Menschen (Kind) zu beobachten. Wird die Erstickung durch künstliche Atmung hinausgeschoben, dann kann auch bei mit großen Gaben vergifteten Hunden das Krampfstadium herbeigeführt werden. Bei den niederen Wirbeltieren ist das narkotische Stadium kaum vorhanden. Es

1) L. Witkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 7. 247 (1877).

2) Th. Sabalitschka und M. W. Zaher, Tschirch-Festschrift 1926, S. 185.

fehlt völlig bei Fischen, auf welche Morphin ganz im Sinne des Strychnins einwirkt.

Die gegen Morphin empfindlichen Säugetiere werden durch Morphin eher erregt als narkotisiert (Katzen, Rinder, Pferde). Die Katze gebärdet sich schon auf kleine Morphindosen wie toll, speichelt, hat Atemnot und eine vergrößerte Pupille, während die mit Schlafsucht reagierenden Tiere Miosis zeigen. Bei den Nagern des Laboratoriums steht die Narkose bei weitem im Vordergrund. Hunde nehmen insofern eine Mittelstellung ein, als sie zuerst unruhig werden, dann aber lange schlafen. Fast immer sieht man bei diesen Tieren Erbrechen, Würgbewegungen, Speichelfluß und unwillkürlichen Kotabgang. Bekanntlich reagieren auch manche Menschen auf Morphin mit Erregung.

Über das Schicksal des Morphins im Organismus ist viel gestritten worden, ohne daß bisher eine befriedigende Aufklärung gefunden worden wäre. Nach der gebräuchlichen subcutanen Injektion verschwindet das Morphin schon nach etwa 20 Minuten aus dem Blute. Nach der intravenösen Injektion findet man bei Katzen schon nach 5—10 Minuten nur noch Spuren im Blut. Beim Hunde verschwindet es etwas langsamer. Nach Hatcher und Gold¹ wird Morphin nachdem es aus der Zirkulation verschwunden ist, in den Geweben fixiert und zwar hauptsächlich in den Skelettmuskeln und den Nieren. Wenig findet man im Gehirn und andern Organen. In der Leber wird offenbar ein beträchtlicher Teil des Morphins zerstört. In der Galle ließen sich bei Katzen und Hunden nur Spuren nachweisen. Die Ausscheidung durch den Harn dürfte sehr ungleich ausfallen. Sie ist offenbar von noch ungenügend bekannten Faktoren abhängig.²

Bei der akuten Morphinvergiftung wird nach Faust etwa $\frac{3}{4}$ des eingenommenen Morphins unverändert mit den Fäkalien ausgeschieden. Morphin gelangt auch bei parenteraler Einverleibung in den Darm, da, wie man schon lange weiß, auch das injizierte Morphin von der Magenschleimhaut in den Magen ausgeschieden wird (Erdmann 1862, Marmé 1883, Alt 1889 u. a.). Später ist aber dieser Ausscheidung keine große Bedeutung zugesprochen worden, weil die Mengen sehr klein sein sollen.³ Auch die Darmdrüsen scheiden in mehr oder größerer Menge Morphin aus.

Die Frage nach dem Schicksal des Morphins im Organismus hat nicht nur forensische Bedeutung. Man suchte insbesondere auch hinter das Geheimnis der Morphingewöhnung, der Anpassung des Organismus an das Gift, auf diesem Wege zu gelangen, eventuell auch den Schleier

1) R. A. Hatcher und H. Gold, Journ. of Pharmac. and exp. Therap. **35**. 257 (1929).

2) Von neueren Arbeiten zu dieser Frage: A. Teruuchi und S. Kai, ebd. **31**. 177 (1927). — Pierce und Plant, ebd. **31**. 212 (1927). — F. de Camellis, Arch. di farmac. sperim. **44**. 77 (1927).

3) R. A. Hatcher und D. Davis, Journ. pharm. exper. Therap. **26**. 49 (1925).

zu lüften, der die Immunitätsvorgänge noch bedeckt. Nach den Versuchen von Faust sollte als Ursache der Gewöhnung eine schnell erworbene und sehr weitgehende Zerstörungsfähigkeit des Organismus für das Morphin angenommen werden. Beim Morphinisten verschwindet tatsächlich das Morphin im Körper. Nach der Ansicht Fausts sollte das Gehirn des Morphinisten eigentlich gar nicht unter die Wirkungen des Morphins zu stehen kommen, da es ja zerstört werde und somit von einer chronischen Intoxikation nicht gesprochen werden könnte.

„Diese Auffassung macht schwer verständlich“, bemerkt Cloetta¹, „warum erstens die Einwirkungen bei der chronischen Vergiftung auf den Körper so schwere sind, und warum ferner der Morphinist jede Herabsetzung der Dosis sofort unangenehm empfindet, was unverständlich wäre, wenn er ja doch eigentlich wegen der Zerstörung des Morphins nach der Faustschen Auffassung gar nicht mehr unter der Einwirkung großer Dosen zu stehen käme. Auf Grund eigener zahlreicher Versuche muß ich daran festhalten, daß der Morphinist unter dem Einfluß der ganzen Dosis auch zentral steht und daß die von Faust gefundene Zerstörung ein sehr interessanter, aber wahrscheinlich sekundärer Vorgang, also keine primäre Entgiftung ist.“ . . . „Da es nicht gelingt im Gehirn Morphin nachzuweisen, andererseits aber dort der Hauptsitz der Wirkung ist, so muß jedenfalls das Gehirn ein gewisses Zerstörungsvermögen für Morphin besitzen. Ebenso kommt auch der Leber, namentlich am 2. bis 3. Tage nach der letzten Morphindosis eine gesteigerte Abbaufunktion für Morphin zu.“

Was die Beeinflussung des Herzens und des Kreislaufs anbelangt, so kann man sagen, daß diese in therapeutischen Dosen gering ist: Morphin ist jedenfalls kein Herzgift. Die Pulszahl wird nur vorübergehend erhöht, dann herabgesetzt, beim Menschen aber nicht stark, stark dagegen beim Hunde. Die Ursache ist hier in der Erregung des Vaguszentrams zu suchen. Sollte die Pulsverlangsamung ein unerwünschtes Ausmaß erreichen, dann kann man durch kleine Atropingaben (0,5—1 mg) dem entgegenwirken. Der Blutdruck ist während des Morphinschlafes meist kaum verändert oder etwas erniedrigt. Die allgemeine Eigenschaft der Narkotika der Fettreihe (Alkohol, Äther usw.), die Hautgefäße zu erweitern, findet man mitunter auch in ausgesprochenerer Weise beim Morphin. Eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Vasomotorenzentrams ist erst bei hohen toxischen Dosen zu bemerken. Morphin kann daher in therapeutischen Mengen bei den meisten Herzkrankheiten gegeben werden. Bedingte Kontraindikationen können schon bestehende Cheyne-Stokessche Atmung, infolge Insuffizienz des linken Herzens, Überleitungsstörungen und alle Fälle sein, in welchen bereits eine Untererregbarkeit des Atmungszentrams besteht.

1) M. Cloetta, in Flury — Zangger, Lehrbuch d. Toxikologie S. 280 (1928).

Von besonderer Bedeutung ist die Wirkung des Morphins auf den Darm. Morphin wirkt im allgemeinen, besonders in großen Dosen, erschlaffend, also beruhigend auf die Peristaltik und damit obstipierend. Diese Wirkung wird aber noch wesentlich durch jene des Opiums übertroffen, besonders bei peroraler Verabreichung. Die Wirkung ist offenbar zum Teil lokaler Natur. Die stärkere Wirkung des Opiums wird zum Teil auf colloidale Bestandteile zurückgeführt, die die Resorption der Alkaloide hinausschieben und damit ihre Verweildauer und lokale Wirkung im Darm verlängern; zum Teil handelt es sich aber um den synergistischen Einfluß der Papaveringruppe, die die Längsmuskulatur insbesondere im Dickdarm zum Erschlaffen bringt. Nach Sahli¹ ist auch das von colloidalen Begleitstoffen freie injizierbare Gesamtpreparat der Opiumalkaloide (Pantopon) ein sehr kräftiges Mittel zur Beruhigung der Peristaltik und zur symptomatischen Bekämpfung von Durchfällen. Trotzdem kommt die stopfende Wirkung bei der Anwendung zur Schmerzstillung, Schlaferzeugung und Hustenmilderung wenig zur Geltung, so daß sie nicht wesentlich stört. Dies kommt daher, daß man Pantopon entweder subcutan gibt, wobei die Alkaloide auf dem Blutwege oder durch Ausscheidung in den Sekreten nur in starker Verdünnung in den Darm gelangen, oder aber nur in kleinen Einzeldosen auf gefülltem Magen peroral. Die volle obstipierende Wirkung wird dagegen erreicht bei Verabreichung größerer Einzeldosen von Pantopon auf leeren Magen.

Die nähere Analyse der Darmwirkung ist selbst für das isolierte Hauptalkaloid schwierig zu geben. Es handelt sich um mehrere Faktoren, die nicht alle auf die Beruhigung der Darmbewegungen gerichtet sind. Am isolierten Darm vermag Morphin den Tonus, d. h. den mittleren Kontraktionszustand zu erhöhen, die Pendelbewegungen zu verstärken (Pal 1900, Magnus 1908). Dies gilt für den Hund, die Katze und das Kaninchen, während der überlebende Dünndarm des Meerschweinchens² beruhigt wird. Bei den intakten Tieren werden diese peripheren Wirkungen durch die zentrale Bewegungshemmung überkompensiert. Immerhin bewirkt Morphin bei Hunden und manchen andern Tieren eher Durchfall und bei großen Gaben ist dies mitunter auch beim Menschen zu beobachten.³

Ein wesentlicher Faktor des stopfenden Effekts ist die Verzögerung des Übergangs des Speisebreies aus dem Magen in den Darm. Als weitere Ursachen⁴ werden vorübergehende Einschränkung der Magen-

1) H. Sahli, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1326.

2) Siehe dazu auch R. C. Garry, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 120. 345 (1927).

3) Über die Darmwirkung der Opiumalkaloide s. a. O. H. Plant und G. H. Miller, Journ. Pharm. and exp. Therap. 27. 361 (1926). — 32. 437 (1928).

4) Über die Abnahme des Cholingehalts der Darmwand nach großen Morphindosen s. S. 59.

und Pankreassaft-Produktion, Erhöhung des Tonus des sympathischen, am Darms hemmend wirkenden Nervs (Splanchnicus), Herabsetzung der Erregbarkeit der parasympathischen, am Darms fördernden Innervation (Vagus). Die Ruhigstellung des Darms gelingt besonders wenn Entzündungen vorhanden sind. Sie ist dann auch besonders erwünscht. Durch den gleichzeitigen analgetischen und beruhigenden Effekt werden hier die Opiate zu den segensreichsten therapeutischen Mitteln (Bauchfellentzündung, Darmblutungen, Typhus, Enteritis, Appendicitis).

Morphin hemmt die meisten Drüsensekretionen. Die Speichelsekretion kann anfangs vermehrt sein, nimmt dann aber ab und führt schon bei kleinen Gaben zu langandauerndem Trockenheitsgefühl in Mund und Rachen. Es handelt sich hier offenbar, wie auch bei der Steigerung der Magensaftsekretion um eine zentrale Wirkung.¹ Wie oben bemerkt, kann die Hemmung der Magensaftproduktion ebenfalls die obstipierende Wirkung unterstützen. Diese Hemmung ist aber nur vorübergehend, beziehungsweise sie tritt bei chronischem Morphinmißbrauch und dann vollkommen auf. Die normale Wirkung ist indessen eine starke Steigerung der Sekretion. Die Verzögerung der Magenentleerung (Hirsch 1901, Magnus 1908) ist an Hunden und Katzen lange anhaltend. Für erwachsene Menschen und kleinere Dosen kommt sie praktisch wenig in Betracht; kleine Dosen können sogar die Magenbewegungen fördern.

Gehemmt werden durch Morphin die Sekretion des Bauchspeichels, der Milch, der Galle. Nach Schöndube und Lürmann² wird nicht nur der Gallenfluß in der Leber, sondern auch die Kontraktion der Gallenblase, wie sie durch Hypophysenextrakte hervorgerufen werden kann, durch Morphin aufgehoben. Die moderne röntgenologische Gallenblasendiagnostik mittels Tetraiodphenolphthalein und ähnlichen Kontrastsubstanzen ist nach Morphininjektion behindert, da die Kontrastmittel nicht in die Gallenblase ausgeschieden werden. Ihr Verbleiben in der Leber soll dagegen deren röntgenologische Darstellung gestatten.³

Die Nierenfunktion wird durch Morphin bis zur Toleranzgrenze kaum beeinflusst.⁴ Es wird aber der Tonus der glattnuskulären Harnleiter erhöht⁵, insbesondere auch jener des Ringmuskels der Harnblase, wodurch die Harnentleerung erschwert wird. Als Gegenmittel wirkt hier Atropin, aber auch Papaverin, weshalb die Opiumpräparate diese Tonussteigerungen überhaupt nicht zeigen. Auch der Sphinkter des After wird durch Morphin in einen ähnlichen Krampfzustand wie jener der

1) A. Smirnow und W. Schiroki, Zeitschr. ges. exp. Med. 57. 324 (1927).

2) W. Schöndube und O. Lürmann, Münch. mediz. Wochenschr. 1927, S. 1906.

3) J. Pavel, St. Milcu und J. Radvan, Compt. rend. Soc. de Biol. 100. 913 (1929).

4) J. R. Sisk und S. W. Beyer, Journ. Amer. Med. Assoc. 1928, S. 2082.

5) D. J. Macht, Journ. of Pharmacol. 9. 198 (1917). — Ch. M. Gruber, Journ.

Pharm. and exp. Therap. 33. 191 (1928).

Blase versetzt¹, wodurch die Defäcation erschwert, die Obstipation wohl noch weiter gesteigert wird.

Wichtig ist hinsichtlich der Beeinflussung der glattmuskulären Organe die Wirkung auf den Uterus, da Morphin, Morphin-Scopolamin, bzw. die injizierbaren Kombinationen der Opiumalkaloide allein oder zusammen mit andern Alkaloiden sehr allgemein in der Geburtshilfe (Geburtsdämmerschlaf) benützt werden. Morphin wirkt nur in kleinen Dosen auf den Uterus erregend; in großen erschlaffend wie die Nebenalkaloide der Papaverinreihe.

Morphin gehört auch zu jenen Alkaloiden, die einen gewissen lokal-anästhetischen Effekt aufweisen (s. a. S. 325).² Im Opium ist diese Wirkung gesteigert, da Papaverin und Narcotin stärker wirken; auch Narcein und in geringem Grade Codein wirken im gleichen Sinne analgetisch, insofern der Schwellenwert der Reizempfindung durch lokales Auftragen der Lösungen erhöht wird.

Die Verengung der Pupille (Morphin-Miose) wird zurückgeführt auf die Steigerung des Tonus des Oculomotorius-Zentrums. Diese Tonussteigerung tritt schon auf kleine Morphindosen ein, ist somit eine elektive Wirkung und mit der Pupillenverkleinerung im gewöhnlichen oder während des durch Chloralhydrat bedingten Schlafes nicht identisch. Das die Oculomotoriusenden lähmende Atropin hebt die Morphin-Miosis sicher auf; aus diesem Verhalten am Auge hat man hauptsächlich einen allgemeineren Antagonismus zwischen Morphin und Atropin ableiten wollen (s. S. 300 u. 544). Nach Amsler³ ist die Morphinmiosis „ein sehr verwickelter Vorgang“ und sowohl sympathischer wie parasympathischer Natur.

Morphininjektionen setzen den Grundumsatz um etwa $\frac{1}{4}$ des Normalwerts beim nüchternen Menschen herab. Bei der Gewöhnung an Morphin tritt das Gegenteil ein, wie man schon aus der Abmagerung der Morphinisten ersieht. Nach Völker⁴ beruht die Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels (Versuche am Hunde) einzig auf der Verzögerung der Magenentleerung; der endogene Eiweißstoffwechsel wird nicht geändert. Morphin bedingt wie andere Narkotika eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels.⁵ Die nach größeren Morphindosen eintretende Hyperglykämie

1) Die krampflösenden Alkaloide wie Atropin verhindern auch das Erbrechen nach Morphin, das bei Anwendung von Opiumpräparaten wie Pantopon viel seltener auftritt. Dies spricht dafür, daß für das Erbrechen nicht nur die zentrale Wirkung von Bedeutung ist, sondern auch der durch Morphin bedingte Krampf des Ringmuskels am Pfortner (Sphincter Pylori).

2) B. Wiki und A. Moukhtar, Journ. Physiol. et Pathol. génér. **15**. 845 (1913). — D. J. Macht, S. L. Johnson und H. J. Bollinger, Journ. Pharm. and. exp. Therap. **8**. 451 (1916).

3) C. Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **122**. 61 (1927). — V. E. Henderson und R. W. Graham, Journ. Pharm. exper. Therap. **26**. 469 (1925).

4) H. Völker, Biochem. Zeitschr. **174**. 55 (1926).

5) K. Steinmetzer und F. Swoboda, Biochem. Zeitschr. **198**. 259 (1928).

(Kaninchen) wird durch Atropin allein nicht, wohl aber durch Atropin in Kombination mit Ergotamin gehemmt.¹ Nach Nebennierenexstirpation (Ausfall der Adrenalinproduktion) tritt die Hyperglykämie nicht mehr auf.²

Pharmakologie der Nebenalkaloide

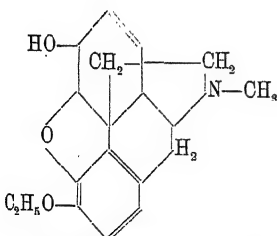
Codein ähnelt im allgemeinen in der Wirkung dem Morphin, ist aber viel schwächer narkotisch und viel weniger toxisch. Es wurde verhältnismäßig spät in die Therapie eingeführt, weil die Übertragung von Tierversuchen (Kaninchen) auf den Menschen zu der falschen Annahme geführt hatte, daß das Codein weit giftiger als Morphin sei. Um so verbreiteter ist heute die Verwendung des (synthetischen) Codeins, wie auch der ganz ähnlich wirkenden höheren Alkyläther des Morphins, wie besonders des Äthylmorphins (Dionin), namentlich als Hustenmittel. Die einfache Maximaldosis ist 3—4 mal größer als jene des Morphins.

Codein wirkt bei Tieren stärker krampferregend als Morphin, schwächer analgetisch, erzeugt keine Euphorie, führt auch nicht zur Gewöhnung. Es wird durch die Nieren unverändert ausgeschieden.

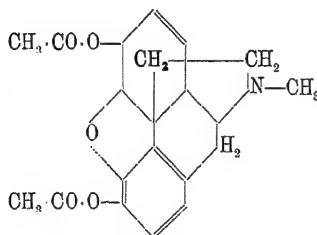
Thebain ist ein ausgesprochenes Krampfgift, das kaum mehr narkotisch wirkt. Das native Alkaloid findet keine therapeutische Verwendung, wohl aber eine Reihe verwandter Produkte, die übrigens zu meist aus dem Morphin gewonnen werden³ und die, wie die Codeinone sowohl der Codein- wie der Thebainreihe zugezählt werden können.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der jetzt vornehmlich empfohlenen derartigen Derivate. Während die eben genannten Morphinäther wie Codein und Dionin in größeren Dosen gegeben werden, sind Eucodal (1917), Dicodid (1923), Dilauid (1926), Acedicon (1929) und verwandte Präparate eher als verstärkte morphinähnliche Arzneimittel zu betrachten. Sie zeigen im einzelnen gewisse Vorteile der Anwendung vor Morphin, führen aber ebenfalls zur Gewöhnung und Sucht (z. B. zu dem in Amerika stark verbreiteten Heroinismus).

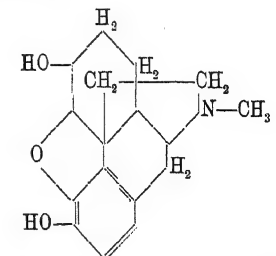
Pharmazeutisch angewandte Morphin-Derivate



Äthylmorphin (Dionin)



Diacetylmorphin (Heroin)

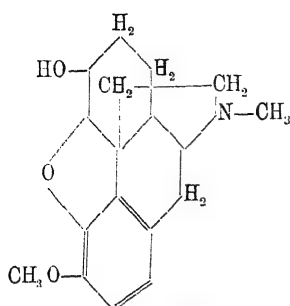


Dihydromorphin (Paramorfan)

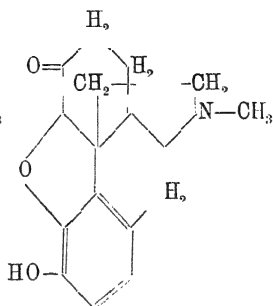
1) A. Noma und Sh. Sassai, Ref. in Chem. Zentralbl. 1929 I. S. 409.

2) K. Kato, Ref. in Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 46. 828 (1928).

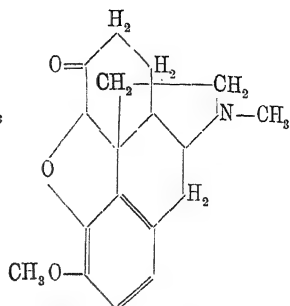
3) Aus Thebain werden hergestellt das Eucodal und Acedicon.



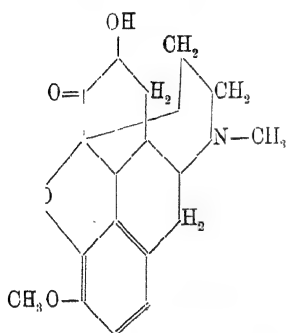
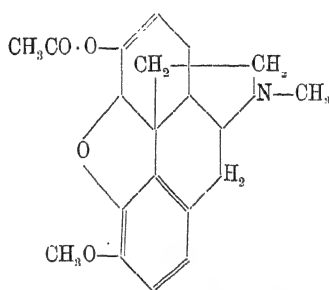
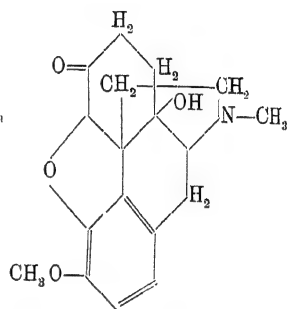
Dihydrocodein (Paracodin)



Dihydromorphinon (Dilaudid)



Dihydrocodeinon (Dicodid)

Dihydrooxycodion
(Eucodal) nach Freund
u. Speyer, 1916Acetyl-demethylodihydrothebain (Acedicon)
nach Cl. Schöpf 1929Eucodal nach der Oxycodion-
Formel von Cl. Schöpf
u. Borkowsky 1927

Da wir hier nur die natürlichen Basen näher behandeln, kann auf die reichhaltige Literatur über die Wirkung und Anwendung der künstlichen Morphinderivate nicht weiter eingegangen werden.¹

Eine besondere Stellung nimmt das Apomorphin ein, von dem man früher annahm, daß es schon beim bloßen Aufbewahren von Morphinlösungen entstehen könne.² Es ist das am sichersten wirkende aller Brechmittel. Es wirkt direkt auf das Brechzentrum, bei subcutaner Injektion daher ohne den Magen zu beanspruchen. Apomorphin ist ungemein giftig. Wenn selten Vergiftungen vorkommen, so liegt dies nur an der Sicherung, die die brechennerregende Wirkung bedeutet. In sehr

1) Es handelt sich um hydrierte Morphinderivate, die vornehmlich durch Tambach eingeführt wurden. Näheres s. z. B. E. Leschke in Knolls Mitteilungen für Ärzte, 1926, Nr. 3, S. 91. — Die einführenden Arbeiten zu dem neuesten Präparat dieser Art, dem Acedicon, s. Deutsche mediz. Wochenschr. 1929, S. 302. — Klin. Wochenschr. 1929, S. 883. — Eine vergleichende Zusammenstellung über die Wirkung der wichtigsten Narcotika der Opiumgruppe, der natürlichen Alkaloide, ihrer Kombinationspräparate und Derivate s. z. B. bei R. F. Mayer, Münch. mediz. Wochenschr. 1927, S. 1657.

2) A. Feinberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. 84. 363 (1913), konnte zeigen, daß Apomorphin nicht aus Morphin durch bakterielle Umwandlung entsteht. Es bildet sich auch nicht beim Erhitzen von Morphinlösungen. Die mitunter auch beim Menschen auftretenden Erbrechen nach Morphin sind auf die reine Morphinwirkung zurückzuführen. — s. a. E. Winterstein, Schweiz. Apoth. Zeitg. 57. 133 (1919).

kleinen Dosen wirkt Apomorphin beruhigend, in Mengen schon von 0,02 g lähmend, besonders auf das Atemzentrum.

Je nach der Darstellung des Apomorphins können Verunreinigungen darin enthalten sein, die die Wirkung ändern. So wirken nicht nur Thebain¹, sondern auch die bei der Apomorphingewinnung als Zwischenprodukte auftretenden α - und β -Chloromorphide antiemetisch.² Wenn die brechenenerregende Wirkung ausbleibt, kommt man in die Versuchung überzudosieren, was zu schwerer Vergiftung führen kann, wenn etwa das sehr giftige Trimorphin mitvorhanden ist.

Sicherer ist es, nur weiße Kristalle bzw. Lösungen des salzsauren Apomorphins zu verwenden, daß sich leicht grün färbt. Die verfärbten Lösungen scheinen aber an pharmakologischer Wirkung nicht einzubüßen.³

Hunde und Katzen werden durch größere Dosen Apomorphin erregt und von lebhaftem Bewegungsdrang befallen. Beim Kaninchen, das kein Brechzentrum besitzt, tritt diese Erregung schon auf kleine Mengen ein, da der deprimierende Einfluß des Brechvorgangs nicht entgegenwirkt.

Beim Menschen wirken Dosen von 5 mg wohlthätig als Expektorans, zur Erleichterung des Aushustens bei trockenen Katarrhen; durch die Steigerung der Bronchial-Sekretion wird der zähe, an den Wänden der Bronchien festsitzende Schleim verflüssigt und leichter entfernt. Die Brechwirkung tritt beim Erwachsenen gewöhnlich innerhalb 10 Minuten nach Injektion von 10 mg ein. Es erzeugt nur leichte Anfangssymptome (Nausea) und ebenso ist das Kollapsstadium nach dem Erbrechen milder als nach den meisten andern Brechmitteln.

Das pharmakologisch interessanteste Nebenalkaloid der Isochinolingruppe ist das Papaverin.⁴ Es ist erst durch Pal⁵ dauernd in die Therapie eingeführt worden. Die ältere Literatur ist sehr widerspruchsvoll gewesen und stellte das Papaverin vielfach als krampferregendes Mittel dar (Bernard 1864, Schroff 1869, Rabuteau 1872, Albers 1882), ohne sichere Umgrenzung der Wirkung. Dies lag offenbar an der unzureichenden Versuchsmethodik, wohl aber auch daran, daß die verwendeten Präparate nicht rein genug waren und das tetanisierende Thebain enthielten.

1) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **65**, 54 (1911).

2) Harnack und H. Hildebrandt, ebd. **65** 38. (1911).

3) Neuerdings bestätigt durch J. E. Gorrell und P. L. Gray, Ref. in Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **47**, 676 (1929). — Über Oxydationsprodukte bei der Sterilisation von Morphinchlorid s. C. Kollo, Ref. in Chem. Zentralbl. **1920** III. 387. — F. Dezeine, Journ. Pharm. de Belg. **2**, 558 (1920).

4) E. Mercks Jahresbericht **28**, 82 (1915). — A. Braconnet, La Presse médicale **1927**, S. 1044.

5) J. Pal, Wien. klin. Wochenschr. **1899**, Nr. 23. — Wien. med. Wochenschr. **1913**, S. 1049, 2514. — Deutsche med. Wochenschr. **1913**, S. 395. — **1914**, S. 164. — Mediz. Klinik **1928**, S. 166.

Papaverin ist ungleich harmloser wie die Alkaloide der Morphingruppe. Es zeigt erst bei 0,2 g intramuskulär, bzw. 0,3—0,5 g per os eine schwache narkotische Wirkung¹, führt daher auch nicht zu Gewöhnung oder Sucht. Es wird im Organismus völlig zersetzt.²

Die moderne therapeutische Anwendung des Papaverins gründet sich auf seine von Pal entdeckte elektiv lähmende Beeinflussung der gesamten glatten Muskulatur der Eingeweide und Gefäße. Es ist dadurch zu einem der bevorzugtesten krampflösenden Mittel (Spasmolyticum) geworden und steht, ähnlich wie die anderen Alkaloide der Isochinolingruppe unter den Opiumbasen in einem Gegensatze zum Morphin, das die gleichen glattemuskulären Organe tonisiert.

Am überlebenden Kaninchendarm wird die Längsmuskelschicht schon durch Papaverinlösungen in der Verdünnung 1:1,600 000 erschlaft, die Ringmuskeln bei 1:400,000.³ Eine ähnliche Wirkung auf die Muskulatur zeigen auch Benzylverbindungen⁴, zu welchen die Benzylisochinolin-derivate der Papaverinreihe ja auch gehören. Eine besondere Stellung nimmt daher das Benzyl-Morphin ein, das unter der Bezeichnung Peronin eine ähnliche Verwendung wie Codein und andere Morphinäther fand.

Die stopfende Wirkung des Papaverins ist 1892 von Leubuscher bei Kindern nachgewiesen, später verschiedentlich bestätigt worden. Da aber Obstipationen auch spastischer Natur sein können und Papaverin solche Spasmen aufhebt, kann es in solchen Fällen den Durchgang der Fäkalien erleichtern. Der Papaveringehalt des Opium ist wohl die Hauptursache dafür, daß dieses Magen und Darm besser als Morphin ruhig zu stellen vermag. Die erschlaffende Wirkung auf den Uterus kann drohenden Abortus verhüten. Bewährt hat sich Papaverin auch als den Tonus der Blutgefäße herabsetzendes Mittel, daher seine Empfehlung bei erhöhtem Blutdruck, Arteriosklerose, Angina pectoris, Asthma cardiale, Krisen bei Tabes (gastrische und Gefäßkrisen), Eklampsie usw.⁵ Auch gegen Erbrechen verschiedenen Ursprungs hat es sich als nützlich erwiesen, so bei Brechreiz auslösendem Husten, Seekrankheit, Hyperemesis gravidarum, Erbrechen nach Narkosen. In der Kinderpraxis bei Keuchhusten, Diarrhoe, Erbrechen. Auch die Bronchialmuskeln werden durch Papaverin im Gegensatz zu Morphin zum Erschlaffen gebracht (Asthma

1) L. Frigyer, Deutsche med. Wochenschr. 1923, S. 543.

2) J. Pohl, Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 1905. — Schmemmann, Dissertat. Dorpat 1870.

3) E. Popper, Arch. f. ges. Physiol. 153. 574 (1913). — E. Popper und C. Frankl, Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 1318.

4) D. J. Macht, Journ. Pharm. and exp. Therap. 11. 389, 419 (1918). — J. Pal und E. Popper, Biochem. Zeitschr. 57. 492 (1913).

5) Über Differentialdiagnose zwischen Pylorospasmus und Pylorusstenose mittels Papaverin s. G. Holzknecht und M. Sgalitzer, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1989.

bronchiale). Papaverinhaltige Präparate werden insbesondere bei Gallensteinikolik empfohlen.

Die lokalanästhetische Wirkung des Papaverins ist öfters konstatiert worden; sie ist ausgesprochener als jene der übrigen Opiumalkaloide (s. S. 550).

Narcotin selbst ist kaum narkotisch, war aber den ersten Untersuchern wohl nur in morphinhaltigen Präparaten zugänglich. Auch die späteren Angaben über die pharmakologische Wirkung auf höhere Tiere sind so widerspruchsvoll, daß angenommen werden muß, den verschiedenen Forschern müssen Präparate mit ungleichen Verunreinigungen vorgelegen haben, die bald synergistisch, bald antagonistisch beeinflussten. Da das Narcotin wenig wirksam ist, erklärt es sich leicht, daß Beimengungen stärker wirkender Alkaloide den Effekt weitgehend verändern. Merkwürdig ist aber, daß Narcotin seinerseits die Wirkung des Morphins zu erhöhen vermag.¹

Mit einem ganz reinen Narcotin fanden Crawford und Dohme² folgendes: Ganz schwache narkotische Wirkung an Warmblütlern; beruhigt innerlich genommen die Peristaltik des Darms, schwächt subcutan verabfolgt das Herz und erniedrigt den Blutdruck. Wird zum Teil durch den Darm, zum Teil durch den Harn ausgeschieden. Es ist kaum toxisch für den Menschen.³

Zuverlässige Indikationen für die therapeutische Verwendung des Narcotins lassen sich nicht aufstellen. Es ist mit mehr oder weniger Erfolg als Antispasmodikum, Antineuralgikum versucht worden. Das Alkaloid ist neuerdings therapeutisch von Interesse geworden, insofern es in Kombinationspräparaten die Wirkung des Morphins günstig modifiziert, insbesondere durch die von Meißner⁴ und von Macht⁵ nachgewiesene Reizwirkung auf das Atemzentrum. Die Atemfrequenz wird etwas herabgesetzt. Die erschlaffende und stopfende Wirkung auf den Darm ist weniger ausgesprochen als beim Papaverin und experimentell nicht sichergestellt.⁶

Das Spaltungsprodukt des Narcotins, das Cotarnin (s. S. 534), hat neuerdings an Interesse verloren. Der pharmakodynamische Wirkungsmechanismus der blutstillenden Wirkung ist nicht genügend aufgeklärt.

1) W. Straub, *Biochem. Zeitschr.* **41**. 419 (1912). — H. Caesar, *ebd.* **42**, 316 (1912).

2) Crawford und Dohme, *Proceed. Americ. Pharmac. Assoc.* 1902. — E. Merks *Jahresberichte* **30**. 142 (1917). Dort auch die ältere Literatur.

3) Auch für Kaulquappen ist Narcotin nach H. Tschernorutzki, *Biochem. Zeitschr.* **46**. 112 (1912) nicht sehr giftig, doch giftiger als Morphin.

4) R. Meißner, *Biochem. Zeitschr.* **51**. 395 (1913).

5) D. J. Macht, *Journ. Pharm. and exp. Therap.* **7**. 339 (1915).

6) P. Trendelenburg, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **81**. 110 (1917). — E. Popper, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **153**. 574 (1913).

Die vorherrschende Ansicht ging dahin, daß infolge der Erregung vasomotorischer Zentren eine Gefäßverengung in gewissen Bezirken, besonders der Unterleibsorgane ausgelöst wird, die einerseits Blutungen zum Stehen bringt, andererseits durch Beseitigung hyperämischer Zustände die Schmerzen und die nervöse Reizbarkeit in diesen Organen beseitigt. Cotarnin wurde daher in Form von Salzen als Styptikum bei Uterusblutungen, dann als Sedativum bei abnormen Erregungszuständen des Uro-Genitalsystems¹ empfohlen.

Cotarnin ist aber giftiger² als Narcotin, während das ähnlich wirkende Hydrastinin viel weniger toxisch als das native Alkaloid (Hydrastin) sich erweist. Cotarnin wirkt kontraktionserregend auf Uterus und Darm. Vielleicht erklärt dies zum Teil die Stillung von Menstruationsblutungen. Die gefäßverengende Wirkung des Cotarnins wurde später bestritten. Es wurde auch angenommen, daß die styptische Wirkung durch Atemverlangsamung und damit zusammenhängender Blutdruckerniedrigung bedingt sei. Da die Menstruationsanomalien meist mit Störungen der ovariellen Funktionen zusammenhängen, so sind blutstillende Mittel nicht primär indiziert. Auf Grund der Feststellungen, die Hanzlik³ im Auftrage der Amer. Medic. Assoc. machte, sind die Cotarninsalze aus den „New and Non-Official Remedies“ dieser Gesellschaft gestrichen worden.

Narcein wird seit den Untersuchungen v. Schröders⁴ meist als wirkungslos betrachtet. In älteren Experimenten waren, wohl infolge beigemengten Morphins stark narkotische Effekte gesehen worden. Man hat auch versucht die ungleichen Versuchsergebnisse auf die ungleiche Empfindlichkeit des Versuchsobjekts und die schlechte Resorbierbarkeit des Narceins zurückzuführen.⁵ Diese hängt mit dem Charakter des Narceins als schwache Base und gleichzeitig schwache Säure zusammen. Rektal soll Narcein immer stopfend, peroral verschieden wirken. Leichter lösliche Präparate wurden in Kombinationen (Salicylsäure u. a.) bei Erkrankungen der Atemorgane, Keuchhusten, empfohlen.

Das Laudanosin ist von Babel⁶ in seiner reinen, aber racemischen Form pharmakologisch untersucht worden. Die Angaben von Ott (1878), der eine ähnliche tetanisierende Wirkung wie jene des Thebains fand, konnten bestätigt werden. Laudanosin ist toxischer als Papaverin, wie ja in der Regel hydrierte Verbindungen an Giftigkeit zunehmen. Das

1) J. König, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 37. — Piersig, Zeitschr. f. Urologie 5, Heft 11 (1911).

2) s. a. C. Mladoveanu, Compt. rend. Soc. de Biol. 99. 742 (1928).

3) P. L. Hanzlik, Journ. Pharmac. exp. Therap. 10. 523 (1918). — 12. 71 (1919). — Journ. Amer. Med. Assoc. 73. 1628 (1919).

4) W. v. Schröder. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 17. 96 (1883).

5) E. Mercks Jahresbericht 30. 121 (1917).

6) Babel, Revue medic. Suisse rom. 19. 657 (1900).

synthetische racemische Präparat erwies sich als etwa viermal giftiger Kaninchen gegenüber als das natürliche d-Laudanosin, da offenbar, wie in anderen Fällen (s. z. B. beim Adrenalin) die l-Komponente viel wirksamer ist als die d-Modifikation. Das natürliche Laudanosin bewirkt Atembeschleunigung, Salivation, Unruhe, Zittern, Mydriasis, Tetanus.

Auch Laudanin ist ein thebain-artig wirkendes Krampfgift. In kleinen Dosen erzeugt es Steigerung der Atemfrequenz. Auch die l-Form (Laudanidin, = Tritopin) zeigt Strychnin- und Thebain-ähnliche Eigenschaften, wie die Untersuchung des damals in seiner Konstitution noch unbekannten Tritopins durch Kobert¹ lehrte. Von diesen tetanischen Nebenalkaloiden des Morphins hat keines therapeutische Beachtung gefunden.

Auch Cryptopin, Xanthalin² und Protopin werden therapeutisch nicht verwendet. Beim Menschen wurde nach Cryptopinverabreichung Atembeschleunigung, Mydriasis, Schlafwirkung gesehen, bei Versuchstieren Abnahme der Respiration oder erst Anregung und dann Lähmung. Bei Warmblütlern überwiegen Unruhe und Krampferscheinungen. In größeren Dosen Kreislaufschädigungen. Konzentrationen von 1:10 000 bewirken definitiven diastolischen Herzstillstand beim Kaltblütler (Frosch, Schildkröte). Für Kaninchen sind 10—15 mg pro kg subcutan tödlich (salzsaures Cryptopin und Xanthalin).

Protopin wirkt nach Meyer³ anästhesierend in der Art des Cocains, ähnlich β -Homochelidonin und Cryptopin. Auf den Darm wirkt Protopin lähmend.⁴ Die erste pharmakologische Untersuchung von v. Engel⁵ ist im wesentlichen von Honda und Nagasaki⁶, die das Alkaloid aus *Macleya* prüften, bestätigt worden. Dosen von 0,04 g bei Meerschweinchen, 0,08—0,1 g bei Katzen erzeugen Krämpfe, ähnlich der Kamphervergiftung; 0,1 g sind für Meerschweinchen tödlich.

Von großer praktischer Bedeutung ist die Frage der Wirkung von Alkaloid-Kombinationen, einmal der Kombinationen von Morphin mit Alkaloiden anderer Pflanzen, dann der Kombinationen von Morphin mit den Nebenalkaloiden des Opiums, schließlich die physiologische und therapeutische Wirkung des Gesamttopiums bzw. seiner Gesamtalkaloide.

Praktisch von Bedeutung ist die Kombination von Morphin mit Atropin, bzw. Scopolamin, wiewohl die pharmakologische Begründung umstritten ist. Näheres ist schon S. 300, 307, 544 und 550 gesagt worden.

1) R. Kobert, Mercks Jahresber. 1890, S. 53.

2) Über die Herzwirkung von Cryptopin und Xanthalin s. J. La Barre, Arch. intern. de pharmac. et de therap. 28. 429 (1924).

3) H. Meyer, Arch. exp. Path. u. Pharm. 29. 397 (1892).

4) R. Meißner, Biochem. Zeitschr. 73. 236 (1916).

5) R. v. Engel, Arch. exp. Path. u. Pharm. 27. 419 (1890).

6) Honda und Nagasaki, Arch. intern. pharmac. et de therap. 18. 265 (1909).

Einen eigentlichen Antagonisten des Morphins kann man nicht angeben. Unter den partiellen, nur gewissen Erscheinungen der Morphinvergiftung entgegenwirkenden Antagonisten wäre mit Wuth¹ noch Cholin und Ergotamin zu nennen, insofern beim Morphinismus gesteigerter Sympathikustonus herrscht oder Ephedrin, wenn Vagotonie vorhanden ist. Neuerdings hat auch in solchen Fällen Adrenalin zur Beseitigung der Abstinenzerscheinungen Anwendung gefunden.²

Synergistische Einflüsse werden bei der Kombination von Morphin mit den ihm am nächsten stehenden natürlichen Alkaloiden Codein³ und Thebain⁴, sowie manchen Morphinderivaten des Laboratoriums gesehen⁵.

Codeindosen, die an sich noch nicht krampfmachend sich erwiesen, potenzierten in Versuchen von Scremin⁶ den Effekt des Strychnins und Nicotins.

Auf die zahlreichen empfohlenen Kombinationen des Morphins und Codeins mit alkaloidischen und nichtalkaloidischen Verbindungen kann hier nicht eingegangen werden. Über die Kombination mit Chinin in der Geburtshilfe s. S. 428.

Das Hauptinteresse haben die Kombinationen des Morphins mit den Alkaloiden der Papaverin-Narcotingruppe des Opiums, bzw. der isolierte, haltbare und injizierbare Gesamtkomplex der Opiumalkaloide, der in Form der salzsauren Salze (Pantopon) verwendet wird. Das Wesentlichste darüber ist schon S. 541 und 548 gesagt. Im Handel sind verschiedene Präparate erschienen, die Kombinationen einfacherer Art darstellen, wie jene von Morphin und Narcotin, der Hauptalkaloide untereinander; die meisten enthalten aber in Nachbildung des Pantopons den Gesamtextrakt. Pantopon selbst wird für bestimmte Zwecke (Geburtshilfe, Chirurgie, Psychiatrie) noch weiter kombiniert mit Scopolamin, zur Verstärkung der spasmolytischen Wirkung mit Papaverin und Atropinderivaten.

Die Anwendung der Gesamtalkaloide des Opiums mit oder ohne weiteren Zusätzen⁷ erweitert das Indikationsgebiet der Opiate und gestattet eine etwas sorgenfreiere Anwendung, da insbesondere die Gefahr der Atemlähmung durch die Gegenwart die Atmung erregender Alkaloide wesentlich herabgesetzt wird. Daß die morphinfreien Gesamtextrakte (Opon)

1) O. Wuth, *Klin. Wochschr.* **1929**, S. 508. — s. a. H. Poppe, ebd. 1928, S. 775.

2) Von N. Rojas und J. C. Belbey 1926 angegeben. Siehe J. C. Tassart, *Rev. med. latin.-americ.* **7**. 1928.

3) Nach T. Gordonoff, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **106**. 287 (1925), potenziert aber Codein nicht die Morphinwirkung auf den Magen-Darm-Kanal, wie von Magnus u. a. angegeben wurde, sondern der Effekt ist nur additiv.

4) V. Susanna, *Arch. Farmac. speriment.* **45**. 193 (1928).

5) P. Pozzilli, ebd. **45**. 200 (1928) (Heroin).

6) L. Scremin, *Arch. Scienc. biol.* **12**. 262 (1928).

7) Opium und Ipecacuanha geben das Doversche Pulver, in welchem die Alkaloide der Brechwurzel expectorationserleichternd, z. B. bei Bronchitis, sich bewähren.

noch hypnotisch und schwach analgetisch wirken ist praktisch sicher-gestellt worden.¹

Die therapeutische Anwendung der Gesamtalkaloide geschieht auch mit den injizierbaren Präparaten zum guten Teil auf oralem Wege, so z. B. bei Diarrhöen verschiedenen Ursprungs, als hustenstillendes Mittel, zur Schmerzstillung, bei Erregungs- und Angstzuständen, bei Gallenstein- und anderen Koliken, bei andauernden sehr schmerzhaften Leiden, wie tabische Krisen, Krebs. Die Injektion wird subcutan ausgeführt; so zur Einleitung der Narkose, zur Vorbereitung der Lokalanästhesie, auch zur Unterdrückung von Schmerzen vor oder nach Operationen, zur Unterdrückung postoperativer Erregungszustände, wie sie in der neueren Injektionsnarkose auftreten können, in der Geburtshilfe, in der Psychiatrie usw.

Gegenindikationen. Die therapeutische Anwendung des Morphins wird durch einige Gegenindikationen, in der Hauptsache aber durch die Gefahr der Angewöhnung begrenzt. Wo diese keine Rolle spielt, so in den Endstadien des Carcinoms oder am Sterbebett, ist die euphorische Wirkung sehr erwünscht (Eutanase). Gegenindikationen sind manche krankhafte Zustände der Atmungsorgane und des Kreislaufs; so eine Dyspnoe, die auf Kehlkopf- und Luftröhrenverengung zurückzuführen ist, oder auf die Überfüllung der Lunge mit Schleim. Ebenso dort, wo der Husten nicht unterdrückt werden soll, um eine Anhäufung von Sekret in den Alveolen und Bronchien zu verhindern. Beim Asthma nervosum, cardiale bronchiale sind dagegen kleine Morphindosen ganz am Platze oder man darf Pantopon in höheren Dosen geben, da die Atmung verlangsamt, beruhigt und vertieft wird.

Bei Herzkrankheiten ist bei Cheyne-Stokes'scher Atmung und bei Untererregbarkeit des Respirationszentrums Morphin nicht angebracht, läßt sich aber doch nicht immer ganz vermeiden (s. a. S. 547). Über die besondere Empfindlichkeit von Säuglingen und Greisen s. S. 542.

Morphinismus.² Der Opiumsucht ist ein nicht unbedeutender Teil der Menschheit zum Opfer gefallen. Das Rohopium wird ebenso wie das präparierte Opium in Indien und einigen Ländern, in welchen sich der Opiumgenuß von Indien aus verbreitete, gegessen. In China und den von China aus beeinflussten Ländern, sowie in den Städten mit teilweise chinesischer Bevölkerung wird das präparierte Opium geraucht. Es wird behauptet, daß der regelmäßige Genuß kleinster Opiummengen, einige

1) H. Winternitz, Therap. Monatsh. 1912, S. 169.

2) Aus der sehr reichen Literatur über das Opiumproblem seien von neueren Werken genannt: Ch. E. Terry u. M. Pellens, The Opium Problem. New York 1928. Die ausführlichste Bibliographie. — J. Zender, La question de l'opium. Genf 1929. — B. Hahn, Die Morphinerkrankungen. Heidelberg 1927. — W. W. Willoughby, Opium as an international problem. Baltimore 1925. — Bijlsma, Hijmans van den Bergh, van Itallie, Magnus u. Wiersma, Opium und Morphin. Monographie d. holländ. Rijks-Instit. Leyden 1925.

Hundertstel Gramme täglich, wie sie in Persien und Indien üblich sind, wenig oder nicht schaden. Diesen Standpunkt vertritt auch die britisch-indische Regierung, die das Opiumrauchen als schädlicher erklärt und unter Strafe stellt.

In einer Untersuchung von Chopra und Grewal¹ in Indien gaben $\frac{2}{3}$ der Befragten (Calcutta) an, daß ihnen zwar das Opiumessen schade, daß sie aber aus Angst vor den Abstinenzsymptomen nicht davon ablassen könnten. Von den 100 untersuchten Personen aßen $\frac{1}{3}$ täglich 10–20 grains Opium, $\frac{1}{4}$ sogar mehr als 20 gr. pro Tag und einige über 50 gr. Das Arbeitsvermögen wird stark herabgesetzt.

Beim Opiumrauchen werden die Alkaloide nicht völlig zersetzt. Nakajima und Kubota² fanden in den Kondensationsprodukten der beim Opiumrauchen gebildeten Gase Morphin, Codein und Narcotin zu etwa 15 %. Die Opiumalkaloide ließen sich im Rauche nachweisen. Dementsprechend sind die Symptome der Vergiftung ganz ähnlich wie bei der chronischen Morphingewöhnung des europäischen Kulturkreises. Beim Opiumrauchen treten aber die rauschartigen Zustände in den Vordergrund. Während bei den Morphinisten beiderlei Geschlechts die Libido herabgesetzt erscheint, sind die weiblichen Opiumraucher sexuell eher gereizt. Die Sucht nach höheren Dosen und die Schwierigkeiten der Entwöhnung wegen der Gefahren beim Entzug des Gifts sind ähnlich, doch soll die Entziehung bei Opiumrauchern weit leichter als bei Morphinisten durchführbar sein.

Der europäische Morphinismus datiert erst von der Einführung der Injektionsspritze von Pravaz (1864). Den ersten Fall beschrieb L. Lewin 1874. In den 80er Jahren war der Morphinismus schon ziemlich verbreitet und ließ nach Abhilfe suchen, die man, wie wir S. 332 zeigten, irrtümlicherweise im Cocain gefunden zu haben glaubte.³

Dem Morphinismus verfallen nicht selten Personen, die durch ihren Beruf in den Besitz des Gifts zu gelangen vermögen, doch ist seit dem Weltkrieg dieses Leiden so stark verbreitet, daß der Prozentsatz der morphinsüchtigen Medizinalpersonen beträchtlich zurückgegangen ist. Meist sind es Leute, die zur Schmerzstillung einige Zeit hindurch Morphininjektionen erhielten, die von dem Mittel nicht mehr abzukommen vermögen. Man nimmt gewöhnlich an, daß aber nur Neurastheniker oder sonstwie psychisch defekte Personen der Morphinsucht verfallen. Der Morphinismus wird jetzt meistens nicht als ein rein pharmakologisches, d. h. körperliches Problem aufgefaßt, vielmehr gleichzeitig als ein psycho-

1) Siehe The Lancet, **213**. 513 (1927).

2) S. Nakajima und S. Kubota, Journ. orient. med. **6**. 1 (1927). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. **40**. 850 (1927).

3) Ein gleichzeitig Morphin und Cocain, daneben Caffein enthaltendes Medikament ist das Trivalin.

logisches, doch gehen die Ansichten hinsichtlich der Bedeutung dieser Faktoren weit auseinander, demzufolge auch die Entziehungs- bzw. Heilungsmethoden. Pathologisch-anatomische Veränderungen am Gehirn oder Rückenmark wurden an Leichen von Morphinisten nicht gefunden oder doch als nicht charakteristisch erkannt. Über die Frage des Zusammenhangs zwischen dem Schicksal des Morphins im Körper und der Ursache der Gewöhnung wurde schon S. 546 einiges gesagt.

Man sucht auch auf tierexperimenteller Basis hinter das Geheimnis der Morphingewöhnung zu kommen. Von Untersuchungen aus letzter Zeit seien genannt: Gold¹ konnte auch bei Katzen eine allmähliche Toleranzsteigerung beobachten, so daß das hier stimulierend wirkende Gift mitunter in sonst letalen Gaben vertragen wurde. Der Entzug des Mittels an gewohnten Tieren erzeugte Appetitverlust und Müdigkeit.

Bei Hunden, mit welchen öfter experimentiert wurde², zeigen sich ähnliche Erscheinungen (auch während des Entzugs) wie beim Menschen. Sobald größere Dosen ertragen werden, hört das sonst regelmäßige Erbrechen auf.

Die Gefährdung des Menschen beginnt dort, wo anfänglich angenehme Wirkungen des Morphins durch unangenehme Folgezustände abgelöst werden, die den Wunsch nach einer Wiederholung der Gabe wachrufen. Daher sind wenig gefährdet jene, die eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen das Morphin zeigen. Diese klagen schon bei kleinen erstmaligen Dosen über Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche, Mißempfindungen im Unterleib, Gefühl von Benommenheit und unangenehme Geschmacksempfindungen.³ Sind die unmittelbaren Wirkungen des Morphins von Anfang an angenehme, „so entsteht eine behagliche Stimmungslage, ein Gefühl von Beruhigung und einer Erleichterung im Ablauf mancher Verstandesleistungen. Es ist damit aber nicht erwiesen, daß das Morphium eine tonisierende Wirkung hat und die Leistungsfähigkeit tatsächlich steigert. Es kann auch so sein, daß der Fortfall von Hemmungen, von Insuffizienzgefühlen oder von körperlich-nervösen Mißempfindungen den Ablauf seelischer Leistungen erleichtert erscheinen läßt.“

Bemerkenswert ist, daß man zwar, wie oben angegeben, eine gewisse psychopathische Veranlagung der Morphinsüchtigen gern annimmt, daß

1) H. Gold, Journ. Pharm. and exp. Therap. **35**, 353 (1929).

2) A. W. Downs und N. B. Eddy, Journ. Lab. clin. Med. **13**, 739, 745, 839 (1928). — O. H. Plant und J. H. Pierce, Journ. Pharmac. and exp. Therap. **31**, 210 (1927). — **33**, 329, 359 (1928). — H. G. Barbour, L. G. Hunter und C. H. Richey, ebd. **36**, 251 (1929). — V. Susanna, Arch. farmac. speriment. **45**, 33 (1928). — A. Valenti, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **75**, 437 (1914). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. **50**, 462 (1929). — E. J. Pellini und A. D. Greenfield, Arch. of intern. med. **33**, 547 (1924).

3) Hier wird den Ausführungen von Prof. M. Rosenfeld, Direktor der Rostocker psychiatrischen Klinik in der Deutsch. med. Wochenschr. **1928**, S. 998, gefolgt.

aber andererseits Geisteskranke (manisch-erregte oder depressive), welche wochenlang Opium oder Morphin-Scopolamin erhalten, nicht süchtig werden.

Die körperlichen Symptome der Süchtigkeit zeigen sich frühzeitig an in der Appetitlosigkeit, Verstopfung, Hautausschlägen, Schlaflosigkeit, Unterernährung. Später kommt Atemnot, Zittern, „in ernstesten Fällen Albuminurie, Blasenstenosen und Blasenparese, Amenorrhöe und Impotenz.“ (Poulsson, Pharmakologie). Rosenfeld (l. c.) nennt folgende Symptome der Süchtigkeit: „Abmagerung, fahle Hautfarbe, schlecht gepflegte Haut, Furunkel, Abszesse, gesteigerte Schweißabsonderung, geringe Appetenz, Obstipation, schlechter Gewebsturgor, zahlreiche Störungen von Seiten des vegetativen Systems, niedriger Blutdruck, kühle Extremitäten, Herzklopfen, Schwindelempfindungen, Neigung zu Ohnmachten, Impotenz. Die willkürliche Muskulatur ist hypotonisch; es bestehen leichte Zitterbewegungen. Die Hautreflexe sind herabgesetzt, die Sehnenreflexe können gesteigert sein. Temperatursteigerungen von einer gewissen Erheblichkeit sind nicht der Ausdruck der Morphinintoxikation. Die Atmung pflegt verlangsamt zu sein; es kommt zu asthmaartigen Anfällen. Die Pupillen sind maximal eng und reagieren auf Licht und Konvergenz sehr wenig ausgiebig; aufgehoben pflegen die Reaktionen nicht zu sein.“

Die Abmagerung rührt von der Abstumpfung des Hungergefühls her; sie wäre wohl noch größer, wenn die Nahrung nicht so gut ausgenützt würde.¹ Meist ist auch Durst und Verlangen nach pikanten Speisen vorhanden. Die Injektionen werden meist subkutan ausgeführt, eventuell intramuskulär, sehr selten auch intravenös, was eine große Geschicklichkeit erfordert.

Beim chronischen Gebrauch des Morphins treten die erregenden Wirkungen weit stärker hervor.² So können erhöhte Temperaturen auch auf eine Erregung des Temperaturregulierungs-Zentrums zurückgeführt werden. „Dieses Umschlagen der Wirkung nach der Seite der Erregung beim chronischen Morphinismus zeigt sich deutlich auch am Atmungs-

1) Hier und später s. M. Cloetta in Flury-Zangger, Lehrbuch der Toxikologie. Berlin 1928. S. 281. — Nach S. Nishigishi, Journ. orient. med. **6**. 43; **8**. 519 (1927/28), ist der Eiweißstoffwechsel, Blutcalcium und -kalium während der Gewöhnungsperiode normal, dagegen während des Morphinentzugs gestört. — Über neuere Versuche, die Erscheinungen des Morphinismus auf physiologischem Wege zu interpretieren s. a. F. Hildebrandt, Klin. Wochenschr. **1926**, S. 1755. — S. Nishigishi und K. Sato, Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. **43**. 734 (1928). — A. L. Tatum, M. H. Seevers und K. H. Collins, Journ. Pharm. and. exp. Therap. **36**. 447 (1929).

2) In Versuchen an Ratten zeigten E. Joël und A. Ettinger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **115**. 334 (1926), daß Morphin und die modernen Derivate desselben, die therapeutische Verwendung finden, erst Narkose erzeugen, der ein Erregungsstadium folgt. Bei der Gewöhnung findet diese Zweiphasigkeit nicht statt, die Narkose fällt fort und es bleibt nur noch die Erregung.

zentrum, denn durch die Injektion wird weder Frequenz noch Größe der Atemzüge herabgesetzt. Für die Zirkulation des Morphinisten ist das Morphin direkt als ein Excitans zu bezeichnen. Erlenmeyer hat sogar diese herztonisierende Wirkung als das gesetzliche Zeichen für den Eintritt der Morphiumsucht betrachtet wissen wollen.“ (Cloetta, l. c.).

„Die psychischen Veränderungen sind in der Regel schwer; jeder Morphinist wird mit der Zeit neurasthenisch-hysterisch, die Willenskräfte sinken bedenklich, die in der Anlage vorhandenen Charakterfehler treten wieder hervor, wenn auch das Individuum durch hochtönende Phrasen diese Mängel zu dissimulieren versucht. Diese psychischen Veränderungen tragen auch Schuld an der schlechten Prognose des Morphinismus.“ (Cloetta).

„Die Gedächtnisleistungen der Süchtigen werden unzuverlässig, da schon die primäre Auffassung gestört ist. Ein eigentlicher Ausfall von altem Gedächtnismaterial kommt nicht vor. Auch die Urteilsbildung braucht nicht reduziert zu sein. . . . Tiefe hypochondrische Depressionen, Zustände von Gereiztheit wechseln mit Angstzuständen und euphorischen Zeiten ab; letztere kommen aber nur unter dem Einfluß einer neuen Gabe des Alkaloids zustande. Die ethische und ästhetische Abstumpfung mit ihren schlimmen Folgen auf die Lebensführung sind bekannt. Die Verwahrlosung und die Verkommenheit kann sehr hohe Grade erreichen. Betrugsversuche, Unterschlagungen, Rezeptfälschungen werden ohne jede Bedenken ausgeführt, um die Umgebung und die Ärzte zu täuschen und sich wieder Morphinium zu verschaffen.“ (Rosenfeld, l. c.).

Die täglichen Dosen, zu welchen manche Morphinisten kommen, erscheinen gegenüber der Toxicität des Morphins am Ungewohnten, außerordentlich hoch; sie können mehr als das Hundertfache von dem ausmachen, was sonst tödlich wirkt. Die Angaben von 10—14 g Morphin täglich sind wahrscheinlich übertrieben und auf die Unzuverlässigkeit der Aussagen der Morphinisten, wie auf deren schwierige Kontrolle zurückzuführen. Beglaubigt dürften aber schon Gaben von etwa 7 g sein. Dosen von 3—4 g Morphin sind nicht gar zu selten: dementsprechend auch einige Angaben über die tägliche Einnahme von 30 und mehr Gramm Opium.

Die Morphinentziehung ist durch das recht ungleiche Verhalten der Betroffenen, dann aber auch wegen der körperlichen Abstinenzerscheinungen sehr erschwert. Am leichtesten gelingt sie wohl dort, wo eine eigentliche Sucht nicht besteht, wo aber der andauernde Gebrauch morphinhaltiger Analgetika bei schmerzhaften Leiden die allmähliche Verabreichung höherer Dosen notwendig machte. Der Morphinist verhält sich wesentlich anders als der Cocainist. Dieser hält aus psychologischen Gründen an seiner Leidenschaft fest; die Entziehung bringt aber kaum Abstinenzerscheinungen und er kann auch bei längerer Ent-

haltsamkeit wieder die früher genommene Cocaindosis vertragen. Der Morphinist dagegen ist an seine tägliche Dosis auch körperlich gebunden, leidet psychisch und somatisch bei deren schneller oder langsamer Abnahme, pflegt sich insbesondere hartnäckig gegen den Entzug der letzten Spritze zu verteidigen und ist jeweilen gegen das Gift in dem Maße empfindlich, als der gewohnten Dosis entspricht.

Die Symptome der Gewöhnung schlagen bei Entzug des Morphins meist ins Gegenteil um; die Haut wird feucht, die Pupillen weit, der Blutdruck sinkt und es treten schwächende Diarrhöen und Erbrechen auf. Die ersten Erscheinungen, schon wenige Stunden nach der letzten Injektion, sind allgemeines Unbehagen und Unruhe, dann Depression; Schlafstörung oder Somnolenz, auch Erregungszustände ähnlich dem Delirium tremens können auftreten. Gefährlich sind Herzschwächen bei kollapsartigen Zuständen, Schwäche und Ohnmachtsanfälle. Häufige Nebenerscheinungen sind zudem Magenbeschwerden, Kopfweh, Herzklopfen, Speichelfluß, Atemnot, Singultus, Muskelzuckungen. Die einfachste Abhilfe bietet eine Morphin-Injektion, die alle Erscheinungen zurücktreten läßt und solange einen euphorischen Zustand schafft, bis sich von neuem mit den ersten Abstinenzsymptomen auch der „Morphinhunger“ wieder einstellt.

Über die Notwendigkeit der Entziehungskuren ist man ebenso einig, wie über deren Schwierigkeit und der Unsicherheit des dauernden Erfolgs. Ohne Entziehung geht nicht nur der Süchtige als geistige Person, sondern überhaupt durch frühzeitiges Altern und frühzeitigen Tod meist zugrunde, sei es durch völligen Kräfteverfall, sei es an Blutarmut oder Herzschwäche oder einer interkurrierenden Krankheit, wie Pneumonie.

Recht strittig ist die beste Art der Entziehungskuren. Diese sollen womöglich in geschlossenen Anstalten erfolgen. Die Mehrzahl der Fachärzte bevorzugen jetzt die plötzliche Entziehung¹, die eine um so sorgfältigere Pflege erfordert. Sie ist besonders dort, wo die tägliche Dosis 0,5 g. nicht überschreitet und es sich um kräftige Patienten handelt, zu empfehlen. Sie wird übrigens auch mitunter erst in 2—3 Tagen durchgeführt und die sukzessive Verminderung der Dosen wird jetzt auch, wenn es sich nicht um extreme Fälle handelt, schnell durchgeführt, innerhalb 5—10 Tagen etwa. Die Abstinenzerscheinungen brauchen in den innerhalb ganz wenigen Tagen durchgeführten Entziehungen nicht schlimmer als bei den allmählichen zu sein.

Zur Unterstützung der Entziehung sollen Opiate, Morphin und dessen ähnlich wirkenden Derivate, besonders aber Cocain vermieden

1) Siehe die Auswertung einer Rundfrage von P. Wolff, Deutsche med. Wochenschrift 1928, S. 7. — Die bruske Entziehung soll nicht angewandt werden bei Marasmus, Tuberkulose, Kreislaufferkrankungen, chronischen Nierenleiden.

werden, Dagegen kann man Schlafmittel zur Bekämpfung der Schlaflosigkeit oft nicht entbehren, obwohl manche Ärzte aus psychopädagogischen Gründen jedes Genuß- oder Beruhigungsmittel hier ausgeschaltet sehen wollen. Andere haben dagegen mit Vorteil sogar Dauernarkosen (Dämmer Schlaf), besonders mit den modernen Barbitursäurederivaten durchgeführt und ihren Patienten damit über die qualvollsten ersten Tage hinweggeholfen.¹

Weiter bedient man sich zur Unterstützung der Entziehungskuren physikalischer Methoden, Bäder, Packungen, diätetischer Mittel, der unspezifischen Reizkörpertherapie, in neuerer Zeit aber auch das vegetative System beeinflussender Mittel, so der Hormonpräparate aus Geschlechtsdrüsen, Cholin, Ergotamin, Atropin, besonders aber auch der Basen der Adrenalinreihe, des Adrenalins selbst², des Ephedrins³, des Tyramins (s. a. S. 123), Hordenins.⁴

Nellans und Masee⁵ beschreiben die Morphinentziehungskur im amerikanischen Staatsgefängnis zu Atlanta. Gewöhnlich sind am dritten Tage dort die meisten Abstinenzsymptome verschwunden. Man gibt Abfuhrmittel und Sedativa, aber keinerlei Opiate und sorgt möglichst frühzeitig für körperliche, ermüdende Beschäftigung. Die Narcosan-Behandlung wird direkt als schädlich bezeichnet. Andere Behandlungsmethoden, die diese Autoren besprechen, sind jene nach Lambert-Towne, Pettey, Jennings, Sceletch. Als Adjuvantia gebraucht man bei diesen von alkaloidischen Mitteln Atropin und Scopolamin, auch Pilocarpin, Äthylmorphin (Dionin), ferner zur Unterstützung des Blutkreislaufs Spartein und Strychnin. Strychnin-Injektionen werden auch — zweimal täglich subkutan — in der sogenannten Entwöhnungszeit, der Nachkur nach der Entziehungsperiode, als überlegenes Mittel⁶ zur Hebung der Körperkräfte gegeben.

Diese Nachkur sollte durch mehrere Monate unter guter Pflege und Überwachung erfolgen. Die meisten Mißerfolge und Rückfälle sind auf die sozialen Schwierigkeiten, diesen Bedingungen nachzukommen,

1) Eine Dämmer Schlafkur ist auch das viel umstrittene Verfahren nach H. Kahle, bei welchem ein bisher geheimgehaltenes Schlafmittel verwendet wird; siehe H. Ripke, Deutsche med. Wochenschr. 1927, S. 2121. — E. David, Die Medizin. Welt 1929, S. 277. — H. A. Braun, ebd. 1929, S. 875. — s. a. E. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1928, S. 702, 1370. — Über die Ablehnung der sogenannten „Narcosan“-Behandlung s. A. Lambert, Journ. Amer. Medic. Assoc. 1929, S. 147.

2) Siehe auch S. 558. — Über eine kombinierte Luminal-Adrenalin-Entziehungskur s. Laughton Scott, Brit. Med. Journ. 1927, S. 827.

3) H. Poppe, Klin. Wochenschr. 1928, S. 775. — E. Merck, Jahresber. 41. 17 (1927).

4) A. Brissemoret und A. Challamel, Compt. rend. Soc. Biol. 100. 35 (1929).

5) C. T. Nellans und J. C. Masee, Journ. Amer. Med. Assoc. 1929, S. 1153.

6) R. F. Weiss, Die Medizin. Welt 1929, S. 276.

zurückzuführen. In der Morphinentwöhnung spielt die Ernährung eine wichtige Rolle. A. Hirsch¹ hat gute Erfahrungen mit der intravenösen Applikation von Traubenzuckerlösungen gemacht. Auch die Wirkung einiger bei Morphinentziehungen verwendeter sympathischer und parasympathischer Mittel (s. S. 558) wird wenigstens zum Teil auf die Blutzuckersteigerung zurückgeführt. Wie S. 550 schon erwähnt wurde, erhöhen Morphingaben im Tierversuch den Blutzuckerspiegel. Vielleicht ist eine der Ursachen des Wohlbehagens nach Morphin-Injektionen beim Morphinisten eben diese Zuckermobilisation. Die Verhältnisse liegen aber offenbar recht kompliziert. Im Gegensatz zum Tierversuche ist beim Menschen die Hyperglykämie nach Morphindarreichung nicht deutlich nachweisbar.²

Die Prophylaxe des Morphinismus richtet sich vor allem gegen die leichtsinnige Verschreibung des Mittels insbesondere Patienten gegenüber, bei denen eine „konstitutionelle Haltlosigkeit“ angenommen werden kann. Aus Unkenntnis der Pharmakologie des Morphins wird es auch immer noch von manchen Ärzten als Schlafmittel verordnet. Dies ist um so verfehlt, als der Arzneischatz heute keinen Mangel an sehr wirksamen und dabei bei vernünftiger Dosierung harmlosen eigentlichen Hypnoticis aufweist. Seit einigen Jahren hat man durch Verstärkung der analgetischen Wirkung des Dimethylaminoantipyrins (Pyramidon) infolge Kombination mit diesen modernen Schlafmitteln (Dialkylbarbitursäuren) schmerzstillende Präparate gewonnen, die vielfach dort genügen, wo man früher zu den Opiaten gegriffen hat. So wird man heute z. B. auch nach chirurgischen Operationen, wenn nicht auf die morphinhaltigen Mittel ganz verzichtet werden kann, sie doch bald absetzen und durch die harmloseren Analgetika vertreten lassen. Der analgetische Effekt der Opiumvollpräparate ist schon wegen deren ätiotropen Komponenten dem des Morphins eher überlegen; außerdem ist die Suchtgefahr geringer als bei Anwendung von Morphin oder dessen Derivaten, die auch nach und nach dem Opiumgesetz (s. S. 480) unterstellt werden müssen.³ Die internationale Konvention gilt für alle Zu-

1) A. Hirsch, Deutsche med. Wochenschr. 1928, S. 1462. — 1929, S. 1129. — W. Leibbrand, ebd. 1928, S. 1974.

2) H. Pulfer und E. Simenauer, ebd. 1929, S. 147. — Die medizinische Empirie hat auch längst schon gefunden, daß Opium die Zuckerkrankheit günstig beeinflusst. Die Erforschung dieser Zusammenhänge wäre sehr erwünscht.

3) Über die Grenzen der erlaubten Morphinverschreibung s. z. B. C. Weiss, Münchn. med. Wochenschr. 1927, S. 1371. — Über öffentliche Maßnahmen gegen den Mißbrauch von Betäubungsmitteln s. E. Joël und F. Fränkel, Klin. Wochenschr. 1927, S. 1053. — Eine übersichtliche Darstellung der Geschichte der Opiumkonvention und ihres Inhalts s. a. bei H. W. Maier, Der Kokainismus, 1926, S. 239. — Das schweizerische Bundesgesetz über die Betäubungsmittel ist am 1. August 1925 in Kraft getreten, das deutsche Opiumgesetz am 29. Juni 1929. Siehe auch L. Lewin und W. Goldbaum,

bereitungen, die mehr als 0,2 % Morphin oder mehr als 0,1 % Heroin oder Cocain (s. a. S. 334) enthalten.¹

Alkaloide anderer Papaver-Arten

Chemisch untersucht sind verschiedene Varietäten des schlafbringenden Mohns und eine Reihe von Gattungen der Papaveraceen, deren Alkaloide zum guten Teil in ihrer Konstitution aufgeklärt werden konnten (s. S. 479). Recht mangelhaft sind dagegen noch die Kenntnisse der anderen Arten der Gattung Papaver. Von den Alkaloiden des Opiums kommen Thebain und Protopin nach Gadamer und Klee² auch in *Papaver orientale* vor, einer Pflanze, die im natürlichen System zwischen *Papaver somniferum* und *Corydalis cava* steht und tatsächlich auch Alkaloide enthält, die auf diese nahe Verwandtschaft hindeuten. Es wurde auch beobachtet, daß das Opiumalkaloid Thebain je nach der Vegetationszeit von dem isomeren Isothebain abgelöst wird. Im Anfang der Entwicklung der Laubtriebe herrscht das Isothebain vor. Im Mai und Juni findet man an dessen Stelle hauptsächlich Thebain, im Herbst dann wieder Isothebain.² Isothebain gehört aber, wenn nicht alle Anzeichen trügen der Apomorphinreihe an, steht somit den Alkaloiden der Bulbocapnin-Reihe unter den Corydalisalkaloiden ganz nahe. Die gleichen Autoren fanden noch vier weitere Alkaloide in *Papaver orientale*, von denen aber keines genauer untersucht werden konnte. Eines dieser Alkaloide wurde Glaucidin genannt, da es mit dem Glaucin (s. S. 523) nahe verwandt schien.

Des Zusammenhanges wegen seien hier auch noch Rhöadin und Aporhein beschrieben, obwohl diese Alkaloide nicht näher in ihrem Chemismus erkannt wurden.

Thebain s. S. 491 u. 515. — Protopin s. S. 495 u. 537. — Isothebain, $C_{19}H_{21}NO_8$, bildet farblose, rhombische, stark lichtbrechende Kristalle. $F. = 203-204^\circ$. Rechtsdrehend; eine freie Phenolgruppe, 1 NCH_3 - und 2 OCH_3 -Gruppen. Der Abbau nach Hofmann führte zu 3,4,5-Trimethoxyphenanthren. Isothebain schien somit der Dimethyläther des 3,4,5-Trioxyporphins zu sein. Das Isothebain ist seither nicht wieder untersucht worden. Ein Versuch die Konstitution auf synthetischem

Opiumgesetz, nebst internat. Opiumabkommen u. Ausführungsbestimmungen. Berlin 1928. — O. Anselmino, Das Opiumgesetz und seine Ausführungsbestimmungen. Berlin 1929. — P. Wolff, Deutsche med. Wochenschr. **1929**, S. 1427.

1) Über die Verhältnisse hinsichtlich Persiens, wo noch viel Opium gewonnen wird, s. Brit. med. Journ. **1927**, S. 990. — The Lancet, **1928**, S. 457.

Über die Verschärfung der internationalen Kontrolle s. H. Clark, Brit. med. Journ. **1929**, S. 573.

2) J. Gadamer und W. Klee, Arch. d. Pharm. **249**. 39 (1911). — **252**. 211, 274 (1914). — J. Gadamer, ebd. **253**. 266 (1915). — Zeitschr. f. angew. Chem. **26**, 625 (1913).

Wege sicherzustellen mißglückte vorläufig¹, da es nicht gelang, das 3, 4, 5-Trimethoxyaporphin (Isothebain-Methyläther) künstlich zu gewinnen.

Glaucidin. Zusammensetzung nicht bekannt. Kristallisiert. F. = 209—210°. Besitzt Phenolcharakter, kann daher nicht Nor-Glaucin mit unmethyliertem N-Rest sein. Die Methylierung gab kein einwandfreies Resultat.

Rhöadin, $C_{21}H_{21}NO_6$, wurde 1865 von O. Hesse im Klatschmohn (*Papaver rhoeas*) aufgefunden und soll in Spuren auch im Opium nachzuweisen sein. Dünne Nadeln, die sich bei 238—240° bräunen, bei 245—247° schmelzen. Schwer löslich in Alkohol, leichter in Benzol. Schwach alkalisch. Starke Säuren führen in das basischere isomere Rhöagenin über, das kristallisierende Salze bildet. Rhöadin ist ungiftig (s. a. S. 481).²

Aporhein, $C_{18}H_{16}NO_2$, fand Pavesi³ 1904 in *Papaver dubium* neben andern Alkaloiden (Aporheidin). Der Name ist abgeleitet von *ἀπορέω* = dubito, entsprechend der Bezeichnung *P. dubium*. Ist schwierig kristallisiert zu erhalten; farblose oder schwach gelbgrüne Prismen. F. 88—89°, zu einer fluoreszierenden Flüssigkeit schmelzend. Reagiert deutlich alkalisch. $[\alpha]_D = 75,2^\circ$. Erzeugt Krämpfe ähnlich wie Thebain. Letale Dosis für Frösche 20–25 mg subkutan pro 100 g Frosch. Aporheidin bildet rhombische Tafeln. F. 176—178°. Ungiftig.

Einen Übergang von den Opiumalkaloiden zu jenen anderer Gattungen der Familien der Papaveraceen und Fumariaceen vermittelt auch die canadische Gelbwurzel, *Hydrastis canadensis*, die zwar den Ranunculaceen zugerechnet wird, aber Alkaloide enthält, von denen das Hydrastin dem Narcotin, das Canadin den Basen der Corydaliswurzel und der Columbowurzel sehr nahe stehen, während das Berberin auch bei andern Pflanzenfamilien anzutreffen ist. Bemerkenswert ist die nahe natürliche Verwandtschaft der Ranunculaceen zu den Berberidaceen. Die Alkaloide der *Hydrastis* haben keine chemische Verwandtschaft, soweit man dies heute schon beurteilen kann, zu andern Ranunculaceen-Alkaloiden, wie jenen der *Aconitum*-Arten. Berberin kommt allerdings auch in andern Ranunculaceen vor, so in der Wurzel von *Coptis*-Arten, in der Wurzel von *Xanthorrhiza apiifolia*. Bei der *Hydrastis* haben wir einen der seltenen Fälle, wo Inhaltsstoffe die systematische Einteilung einer Pflanze beein-

1) R. K. Callow, J. M. Gulland u. R. D. Haworth, Journ. Chem. Soc. **135**. 1444 (1929).

2) V. Pavesi, Atti R. Ist. Bot. Pavia **9**. — Chem. Zentralbl., 1906 I. 690.

3) V. Pavesi, Rendic. R. Ist. Lomb. di sc. e lett. (2) **38**. 117 (1905). — Chem. Zentralbl. 1905 I. 826. — Gaz. chim. ital. **37**. I. 629. — Chem. Zentralbl. 1907 II. 820 ebd. **44**. I. 398. — Chem. Zentralbl. 1914 II. 837.

flussen können. So stellt Molisch¹ *Hydrastis canadensis* zu den Berberidaceen, während Rosenthaler² in einem Vortrage bemerkte, daß die herrschende Systematik *Hydrastis* zwar zu den Ranunculaceen zählt, obwohl sie sich in einzelnen, nicht unwesentlichen Punkten von ihnen unterscheidet und in diesen den Berberiden näher steht, so in der trimeren Blütenhülle, der Beerenfrucht, der relativen Größe der Integumente. Dazu kommt nun die pflanzenchemische Tatsache, der Gehalt an dem für die Berberiden charakteristischen Berberin.

Alkaloide von *Hydrastis canadensis*. — Hydrastin

Der Wurzelstock von *Hydrastis canadensis*, „Golden Seal“, „Yellow root“, Gelbwurz, ist eine bei den Ureinwohnern Nordamerikas seit alten Zeiten bekannte Heildroge, die zu außerordentlich vielen Leiden herangezogen wurde, so gegen Wechselfieber, Magenleiden, Katarrhen der Schleimhäute, Menstruationsstörungen u. a.³ In Europa ist sie seit Mitte des 18. Jahrhunderts (England) in arzneilicher Verwendung; in Deutschland wurde sie seit 1883 auf Empfehlung von Schatz in die gynäkologische Praxis eingeführt. Eine größere Bedeutung gewann die Droge aber in Europa nicht, da man an ihrer Stelle das wirksamste ihrer Alkaloide, das Hydrastin, benutzte, bzw. sein therapeutisch noch wirksameres und unschädlicheres Spaltungsprodukt, das Hydrastinin, das sich gegen Blutungen, insbesondere in der Frauenheilkunde bewährte. Das Hydrastinin kann aber jetzt zweckmäßiger aus dem in großen Mengen bei der Verarbeitung des Opiums auf Alkaloide abfallenden Narcotin gewonnen werden oder aus dem Berberin, das das Hydrastin an Menge im *Hydrastis*-Rhizom übertrifft und das sonst wenig Anwendung findet. Wir haben hier also einen ähnlichen Fall wie bei den Cocanebenbasen, die ebenfalls durch chemische Methoden in das wertvollere Alkaloid umgewandelt werden können.

Über das Vorkommen von Alkaloiden im Wurzelstock der *Hydrastis* berichtete zuerst Durand im Jahre 1851. Perrins stellte dann 1862 das Hydrastin in reinem Zustand dar und erkannte, daß der gelbe Farbstoff identisch mit dem schon früher in andern Pflanzen aufgefundenen Berberin sei. Eine dritte Base, das Canadin, ist 1894 von E. Schmidt aufgefunden worden.

Berberin findet man meist zu 3–4 % im Rhizom, Hydrastin zu 1,5 % oder auch mehr. Hydrastin läßt sich aus der fein gepulverten

1) H. Molisch, *Mikrochemie der Pflanze*. 2. Aufl. S. 301.

2) L. Rosenthaler, Vortrag auf der 78. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1907. — Beiträge z. botan. Zentralbl. 21. 304 (1907). — s. a. H. Guyot, *Schweiz. Apoth.-Ztg.* 61. 146 (1923).

3) Der Name ist von Ellis gebildet aus $\nu\delta\omega\rho$, Wasser und $\delta\rho\acute{\alpha}\omega$, vollbringen, offenbar wegen einer Wirkung bei Wassersucht.

Droge zum Teil durch Äther direkt entziehen. Hydrastin findet sich lokalisiert, soweit der mikrochemische Nachweis dies zu verfolgen gestattet, reichlich in Wurzelstock und Nebenwurzeln, relativ viel weniger in Sprossen und Blättern.¹ Makrochemisch wurde gefunden²: 3,77 % im Wurzelstock, 1,9 % in Nebenwurzeln, 1,12 % in Sproßachsen und Blattstielen, 0,77 % in Blattspreiten.

Zur Gewinnung von Hydrastin können die fein gepulverten Wurzelstöcke mit Äther oder Benzin extrahiert werden. (Berberin bleibt im Rückstand. Zu seiner praktischen Gewinnung eignet sich am besten die Rinde von *Berberis vulgaris*). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in heißem Alkohol gelöst, aus welchem das Hydrastin beim Abkühlen auskristallisiert. Über eine technische Methode zur Gewinnung beider Alkaloide durch getrennte Extraktion s. E. Schmidt.³ Sonst wurde gewöhnlich die gepulverte Droge mit Alkohol und sehr verdünnter Essigsäure extrahiert, die Extrakte stark eingeengt und mit etwa 20proz. Schwefelsäure versetzt, wodurch Berberin als Sulfat durch Kristallisation sich abscheiden ließ. Aus dem Filtrat dieser Kristallisationen wird Hydrastin durch Ammoniak gefällt und durch erneutes Aufnehmen in Schwefelsäure und Fällung durch Ammoniak gereinigt, schließlich durch Umkristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln wie Alkohol, Alkohol + Chloroform, Essigester ganz rein erhalten.

Über die Bestimmung des Hydrastins in der Droge und in Fluid-Extrakten siehe die Pharmakopöen.⁴ Die quantitative Bestimmung kann als Pikrolonat (Matthes u. Rammstedt) oder als Silicowolframat⁵ erfolgen. Näheres über den Nachweis und die Bestimmung s. bei H. Bauer.⁶ Verfälscht wird Hydrastis jetzt hauptsächlich mit *Coptis Teeta*, *Xanthorrhiza apiifolia* und einer Päonienart.⁷

Physikalische Eigenschaften. Hydrastin, $C_{21} H_{21} NO_6$, kristallisiert aus Alkohol in farblosen, rhombischen Prismen. $F. = 132^\circ$. Fast unlöslich in Wasser, löslich in heißem Alkohol, Chloroform und Benzol. Die Lösungen schmecken bitter und reagieren alkalisch.

1) G. Klein und A. Schilhab, Österr. Botan. Zeitschr. 77. 14 (1928). — Dort auch die älteren Untersuchungen von A. Mayerhofer (1914), O. Tunmann (1912), Grutterink (1910) u. a.

2) R. Wasioký und M. Joachimowitz, Arch. d. Pharm. 255. 497 (1917).

3) Elsa Schmidt, Amer. Journ. Pharm. 91. 270 (1919). — Chem. Zentralbl. 1919 III. S. 638. — Das Wesentliche dieser Methode ist die Extraktion der Droge mit ammoniakhaltigem Benzol, das das Hydrastin aufnimmt, und die Isolierung des Berberins aus dem Rückstand (als salzsaures Salz) durch Ausziehen mit essigsäurehaltigem Wasser.

4) s. a. A. Albanese und A. Pedroni, Annali Chim. Appl. 18. 429 (1928) — Z. Csapike, Ber. ung. pharm. Ges. 5. 73 (1929).

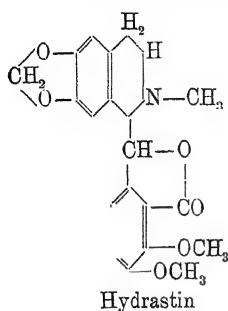
5) s. a. N. Wattiez, Journ. Pharm. Belg. — Pharm. Weekblad 58. 993 (1921).

6) H. Bauer, Analyt. Chem. d. Alkaloide. S. 253 (1921).

7) G. Blaque und J. Maheu, Journ. de Pharm. et de Chim. (8) 7. 264 (1928).

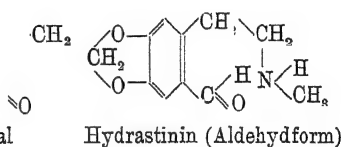
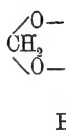
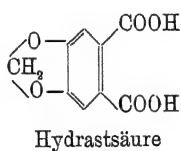
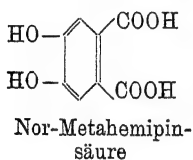
$[\alpha]_D = -50^\circ$ in absolutem Alkohol, in Chloroform stärker linksdrehend, in verdünntem Alkohol und in Gegenwart von Säuren rechtsdrehend.¹

Chemische Konstitution. Hydrastinin. Synthesen. Die Kon-



stitution des Hydrastins ist ganz analog jener des Narcotins, nur fehlt dem Hydrastinmolekül die Methoxylgruppe im Benzolkern des Isochinolinrestes. Beide Alkaloide haben das gleiche Absorptions-Spektrum. Bei der chemischen Spaltung liefern sie die gleichen, bzw. analogen Verbindungen.

Bei der oxydativen Spaltung des Hydrastins entsteht wie bei jener des Narcotins Opiansäure, an Stelle des Cotarnins aber dessen Methoxyl-freies Analogon, das Hydrastinin. Dieses enthält ebenfalls eine Aldehyd- und die sekundäre N-Methylgruppe. Bei der erschöpfenden Methylierung und Abbau entsteht das dem Cotarnon entsprechende Hydrastal, das bei der Oxydation in Hydrastsäure² übergeht. Die Konstitution der Hydrastsäure ergab sich aus ihrer Fähigkeit, ein Anhydrid und ein Imid zu bilden, ferner aus ihrer Umwandlung in Protocatechusäure, Brenzcatechin und Nor-Metahemipinsäure, die aus der Metahemipinsäure (s. S. 525) erhalten worden ist.



Das Hydrastinin bildet wie das Cotarnin Salze unter Wasseraustritt, die man von der tautomeren Ammoniumform ableiten kann. Das salzsaure Salz des Hydrastinins wird jetzt nach verschiedenen Methoden synthetisch gewonnen und bildet die bevorzugteste Form der therapeutischen Hydrastis-Medikation. Die Hydrastinsalze kristallisieren meist nicht gut und werden durch Wasser gespalten. Das Chlorhydrat schmilzt bei 116° und bildet mikrokristalline Aggregate. Dem gegenüber ist Hydrastininchlorhydrat ein in gelblich-weißen Nadeln kristallisierendes Salz, das sich von der starken Base Hydrastinin ableitet.³

Hydrastinin kristallisiert aus Ligroin in farblosen Nadeln; F. = $116-117^\circ$. Optisch inaktiv. Wenig löslich in Wasser, leicht in organischen Lösungsmitteln. In Äther farblos löslich, in verdünntem Alkohol,

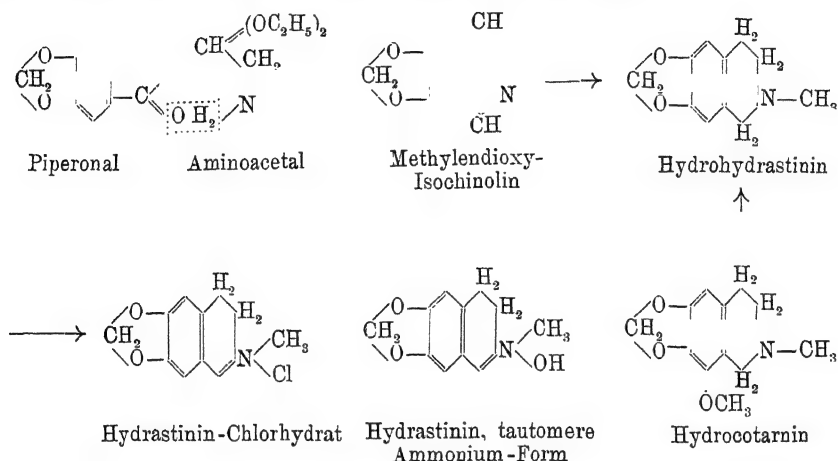
1) F. H. Carr und W. C. Reynolds. Journ. Chem. Soc. **97**. 1328 (1910).

2) Über eine neue Synthese der Hydrastsäure s. T. S. Stevens u. M. C. Robertson Journ. Chem. Soc. **133**. 2790 (1927).

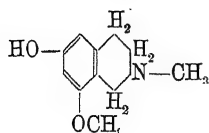
3) Das salzsaure Salz des Hydrastinins sollte eigentlich als ein Chlorid bezeichnet werden, nämlich Hydrastininiumchlorid, da es sich von der Ammoniumform ableitet.

Wasser, überhaupt in jonisierenden Agentien mit gelber Fluoreszenz löslich. Das Chlorhydrat des Hydrastinins ist in Wasser und Alkohol leicht löslich mit blauer Fluoreszenz; es schmeckt bitter, reagiert neutral.

Bei der Reduktion liefert Hydrastinin Hydrohydrastinin. Die Konstitution dieser Verbindung und damit auch des Hydrastinins ist durch die Synthese von Fritsch¹ bestätigt worden: Piperonal vermittels Schwefelsäure mit Aminoacetal kondensiert, liefert Methylendioxy-Isochinolin, dessen Jodmethylat reduziert Hydrohydrastinin ergibt.



Dieser ersten Synthese in der Hydrastisreihe sind zahlreiche andere gefolgt. Die Gewinnung des Hydrohydrastinins aus dem Hydrocotarnin nach Pyman und Remfry² ist von Interesse, weil dadurch die Umwandlung des Narcotins in Hydrastinin ermöglicht wurde. Der Weg geht über Narcotin zum Cotarnin durch oxydative Spaltung, von diesem durch Reduktion mittels Natriumamalgam und Salzsäure zum Hydrocotarnin, das durch Behandeln mit Natrium und siedendem Amylalkohol unter Verlust der OCH_3 -Gruppe Hydrohydrastinin liefert. Dieses läßt sich zu Hydrastinin oxydieren.³ Bei der Reduktion von Hydrocotarnin oder direkt von Cotarnin mit Natrium und Amylalkohol entsteht als Nebenprodukt auch die Phenolbase von nebenstehender Konstitution.⁴



In den Jahren vor dem Weltkrieg sind eine größere Anzahl von Patenten großer Firmen der pharmazeutischen Industrie betreffs künstlicher Darstellung von salzsaurem Hydrastinin genommen worden. Die

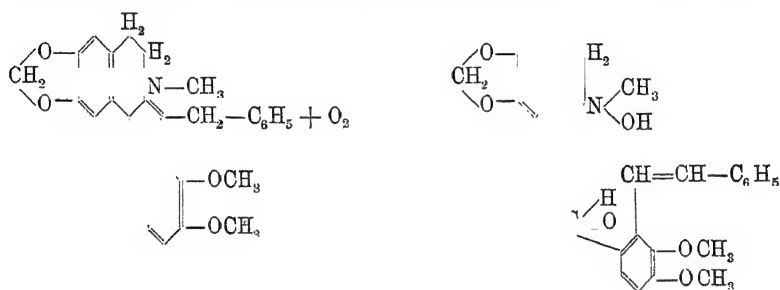
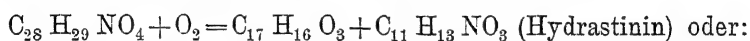
1) P. Fritsch, *Annal. d. Chem.* **286**, 1 (1895).

2) F. L. Pyman u. F. G. P. Remfry, *Journ. Chem. Soc.* **101**, 1595 (1912).

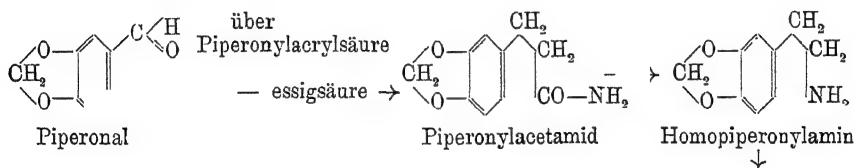
3) Auch mit Jodlösung, s. D.R.P. 267. 272.

4) H. Kondo u. T. Nakasato, *Journ. Pharm. Soc. Japan* **1924**, No. 507. — *Chem. Zentralbl.* 1924 II. 1205.

Überführung von Berberin und substituierter Berberine in Hydrastinin bzw. verwandte Basen gründet sich auf die Arbeiten von Freund und dessen Mitarbeitern.¹ Berberin wird nach der Grignardschen Methode in Benzyl-dihydroberberin übergeführt, dieses zur Tetrahydroverbindung mit Zinn und Salzsäure reduziert; das Jodmethylat wird in die Ammoniumbase der Tetrahydroverbindung verwandelt, die mit Alkali gekocht unter Wasserabspaltung Des-N-methyl-benzyltetrahydroberberin liefert. Letztere Verbindung wird in saurer Lösung zu Hydrastinin und Benz-1,2-dimethoxy-3-styryl-4 aldehyd oxydiert, nach der Gleichung:



Zahlreiche Verfahren, um auch durch vollständige Synthesen oder doch von einfacherem Ausgangsmaterial zum Hydrastinin oder dessen Homologen zu gelangen, sind von H. Decker² und dessen Mitarbeitern beschrieben worden. Ein solcher Weg ist der durch die folgenden Formelbilder gekennzeichnete:

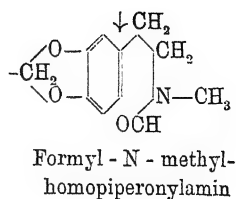
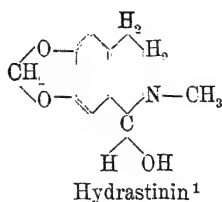


1. M. Freund u. Fr. Mayer, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 2652 (1905) — **40**. 2604 (1907) — D. R. P. 241136 und weitere (E. Merck). — M. Freund u. Mitarbeiter, Annal. d. Chem. **397**. 1 (1913) — **397**. 30, 52, 57, 70, 85, 94, 107 (1913) — **409**. 188 (1915) — **411**. 1 (1916).

N. Bland, W. H. Perkin u. R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **101**. 262 (1912), suchten vom Berberin zum Hydrastin zu gelangen. Beim Behandeln von Oxyberberin mit Jodmethyl und Wasser bei 150° fand indessen eine Isomerisation zu Isooxyberberin statt.

2) H. Decker, Vortrag auf der Naturforscherversamml. Karlsruhe 1911. — Ref. Chem. Zeitg. **1911**, S. 1076. — H. Decker, W. Kropp, H. Hoyer, Cl. Zöllner, P. Becker, Annal. d. Chem. **395**. 282 (1913). — H. Decker und W. Kropp, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 675, 2075 (1909). — D. R. P. 234850 und weitere (Bayer & Co.). Eine Zusammenstellung der von Decker erschlossenen Wege, die zum Hydrastinin führen s. bei J. Schmidt in Abderhaldens Handbuch d. biolog. Arbeitsmeth. Abt. I. Teil 8. S. 378.

Man kann auch Formylhomopiperonylamin zu Norhydrastinin kondensieren und dieses nachträglich in die N-Methylverbindung, also in Hydrastinin überführen. Diese Synthese ist dann ganz



analog der auf S. 536 dargestellten des Cotarnins. In ähnlicher Weise wurde auch Hydrohydrastinin synthetisiert.²

Die Verfahren sind verschiedentlich zu verbessern gesucht worden, sei es, daß man die Homopiperonylaminderivate leichter zugänglich machte, sei es, daß man die Kondensationsreaktion zum Isochinolin vervollkommnete. In ersterer Richtung arbeiteten K. Kindler und O. Giese³, in letzterer K. W. Rosenmund.⁴

Pharmakologie.⁵ Die ersten pharmakologischen Versuche mit Hydrastin scheinen 1879 von Rutherford ausgeführt worden zu sein; sie haben, ebenso wie jene von Cerna (1891) „bis zu einem gewissen Grade die alten Indikationen der Hydrastis erklärt“.⁶ Seitdem das Hydrastinin leichter zugänglich wurde, hat es das Hydrastin fast gänzlich verdrängt. Alle Hydrastispräparate, der Fluidextrakt, das salzsaure Hydrastinin, werden jetzt nur noch in der Gynäkologie verwendet. Die Beeinflussung anderer Blutungen als jene der Gebärmutter sind unsicher.

Hydrastin hat im Gegensatz zum nahe verwandten Narcotin⁷ überhaupt keine narkotischen Wirkungen mehr; es erregt das Zentralnervensystem, erzeugt durch Reizung des Rückenmarks tetanusartige Krämpfe,

1) Diese Carbinol-Form des Hydrastinins ist nach J. J. Dobbie u. Ch. K. Tinkler, Journ. Chem. Soc. **85**, 1005 (1904), in nichtionisierenden Lösungsmitteln enthalten.

2) Über vergebliche Versuche vom Piperonyl-oxyäthylamin unter Wasserabspaltung zum Hydrohydrastinin zu gelangen s. A. Kaufmann und N. Dürst, Ber. d. d. chem. Ges. **50**. 1630 (1917).

3) K. Kindler und O. Giese, Annal. d. Chem. **431**. 187 (1923).

4) K. W. Rosenmund, Ber. d. pharm. Ges. **29**. 200 (1918). — D. R. P. 320480. s. a. K. W. Rosenmund, Ber. d. d. chem. Ges. **43**. 3414 (1910). —

Aus der Literatur über chemische Umwandlungen in der Hydrastin-Reihe seien noch erwähnt: M. Freund und K. Lederer, Einwirkung organischer Magnesiumverbindungen auf Hydrastinin, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 2356 (1911). — J. v. Braun, ebd. **49**. 2624 (1916), Ringsprengung von Hydrohydrastinin und Hydrocotarnin durch Bromcyan. — Über Aminoxyde von Hydrastin und Narcotin s. A. M. Drummond und A. Mc. Millan, Journ. chem. Soc. **129**. 2702 (1926). — M. u. M. Polonovski, Compt. rend. de l'acad. **188**. 341 (1929).

5) Einzelheiten der pharmakol. Analyse siehe bei G. Joachimoglu u. E. Kleser in Heffters Handb. d. exp. Pharmak. 2. II. S. 1120 (1924).

6) E. Mercks Jahresber. f. **1916**, S. 79. Dort Näheres über die Versuche das nichtofficinelle Alkaloid Hydrastin therapeutisch zu verwerten.

7) Pharmakol. Vergleich von Hydrastin, Hydrastinin, Narcotin und Cotarnin s. H. Kako, Folia jap. pharm. **1**. 164. — Ber. ges. Physiol. u. Pharm. **37**. 909 (1926).

ähnlich wie Strychnin. Es erzeugt Verengerung der Gefäße und damit Blutdrucksteigerung. Diese Erscheinungen sind als Äußerungen der tetanischen Wirkung aufzufassen. Es ist ferner ein Herzgift.

Das Hydrastinin hingegen ist kein Herzgift. In tödlichen Dosen erfolgt Lähmung des Atmungszentrums. Die Kontraktion der Blutgefäße, welcher es seine Anwendung verdankt, ist hier in erster Linie als eine direkte Wirkung anzusehen¹, sie ist auch andauernder als jene durch Hydrastin; daneben dürfte allerdings auch die Erregung des Vasomotorenzentrums eine Rolle spielen. Als Folge der Gefäßkontraktion tritt Blutdrucksteigerung auf.²

Da Hydrastinin auch Uteruskontraktionen³ auslöst, ist es während der Schwangerschaft kontraindiziert. Der Hydrastisextrakt wird in der Tierheilkunde dagegen nicht nur gegen Gebärmutterblutungen, sondern auch in der Geburtshilfe benützt. Hydrastinin wird zum Teil im Harn unverändert ausgeschieden⁴, zum Teil durch den Darm, Leber und Speichel.⁵

Die Hauptindikationen des Hydrastinins sind Blutungen nach gynäkologischen Operationen, Menorrhagien infolge Funktionsstörungen der Ovarien, chronische Endometritis, profuse oder atypische Menstruation. Die blutstillende Wirkung ist aber jener der Secale-Präparate unterlegen; es wird auch die Kombination beider verwendet. Bei Lungenblutungen und überhaupt allen Blutungen anderer Organe als des Uterus ist die Wirkung sowohl der Hydrastis-, wie der Secale-Präparate unsicher, nicht selten die Anwendung aber doch erfolgreich.

Berberin

Das Berberin wurde außer im Rhizom von *Hydrastis canadensis* auch in einer Reihe anderer Pflanzen aufgefunden, die zum Teil verschiedenen, nicht näher verwandten Pflanzenfamilien angehören. Da das

1) s. a. H. Lundberg, *Compt. rend. Soc. Biol.* **91**. 1095 (1924). — An der isolierten Kaninchenlunge ist keine direkte Gefäßwirkung nachweisbar [V. Tišnenko, *Ber. ges. Physiol. u. Pharm.* **51**. 160 (1929)].

2) E. Falk, *Therap. Monatsh.* **1**. 19 (1899). — *Virchows Archiv* **119**. 399 (1890). — P. Marfori, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **27**. 161 (1890). — Hydrastin gibt bei schneller intravenöser Injektion bei Hunden oder bei Anwendung hoher Dosen Blutdrucksenkung, infolge Lähmung der Vasomotorenzentren. Näheres siehe F. Mercier und Raymond-Hamet, *Compt. rend. de l'acad.* **185**.] 363 (1927). — *Compt. rend. Soc. Biol.* **97**. 1465 (1927). Hydrastin reizt die Zentren der Medulla in kleinen Dosen (Puls- und Atembeschleunigung) und lähmt sie in höheren.

3) E. Kehrer, *Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk.* **26**. 709 (1907). — Über die Uteruswirkung verwandter Isochinolinderivate s. T. Takase und K. Terauchi, *Journ. pharm. Soc. Jap.* **48**. 130 (1928). — *Ref. Chem. Zentrbl.* **1929** I. 259.

4) E. Bayle und R. Fabre, *Compt. rend. de l'acad.* **180**. 605 (1925).

5) Siehe die älteren ausführlichen Arbeiten von P. J. Archangelsky, *Dissertat.* Petersburg 1891. — K. v. Bunge, *Dorpat. Arbeiten.* 1895.

Berberin wie seine Salze durch die gelbe Farbe auffallen, ist es mehrfach ohne genügende Überprüfung als nachgewiesen betrachtet worden. Indessen gibt es eine Anzahl chemisch nahe verwandter und ähnlich gefärbter Alkaloide, die ebenfalls quaternäre Basen darstellen, und die ähnlich verbreitet auftreten, zum Teil auch das Berberin begleiten.

Seinen Namen hat das Berberin von seinem Vorkommen in *Berberis vulgaris* erhalten. Hier hat Brandes 1825 einen gelben Farbstoff angegeben, den Buchner und Herberger als ein Alkaloid erkannten, das sie Berberin nannten. Die erste Erwähnung eines Alkaloids, das später als mit Berberin identisch betrachtet wurde, geschah in der Dissertation von Hüttenschmidt (1824), der das Alkaloid Jamaica in nannte, da er es aus *Geoffroya jamaicensis* isoliert zu haben glaubte. *Geoffroya* (*Andira*) ist aber wie andere Leguminosen (*Caesalpinaceen*) offenbar nicht berberinhaltig¹ und das Jamaica in genannte Alkaloid entstammte wohl einer *Xanthoxylum*-Art (*Rutaceen*). Der in *Xanthoxylum clava Herculis* von Chevalier und G. Pelletan 1826 angegebene Xanthopikrit wurde von Perrins 1862 mit Berberin identisch befunden. Perrins erkannte auch das Vorkommen des Berberins im *Hydrastis*-Rhizom.

Nicht bestätigt haben sich die Angaben von C. Bödeker (1848) und Perrins (1852), wonach auch die Columbowurzel (s. d.) Berberin enthalte. Gordin² konnte mittels seiner Aceton-Jodkali-Reaktion nachweisen, daß von früher als berberinhaltig angesehenen Pflanzen (außer der Columbowurzel) noch berberinfrei seien: *Menispermum canadense*, *Jeffersonia diphylla* und *Pareira brava* (*Chondodendron tomentosum*). Über die Alkaloide der Pareirawurzel siehe unten. Die Angaben bezüglich der Columbowurzel von *Menispermum palmatus* sind durch die Auffindung mehrerer dem Berberin ähnlicher Alkaloide aufgeklärt worden. In andern *Menispermaceen* dürfte aber Berberin selbst auftreten, so in *Chasmanthera cordifolia*, *Coscinium fenestratum*, *Archangelisia*-Arten.

Berberin kann insofern auch zu den *Papaveraceen*-Alkaloiden gerechnet werden, als es mit dem *Chelidoxanthin* von *Chelidonium majus* und *Stylophorum diphyllum* identisch befunden wurde³; es scheint auch in andern *Papaveraceen* in kleiner Menge vorzukommen (*Argemone mexicana*, *Eschscholtzia*).

Sichergestellt ist die Anwesenheit in verschiedenen *Berberidaceen*, so außer in *Berberis vulgaris* in *B. lycium*, *B. lucida*, *B. canadensis*, in *Mahonia aquifolium*, *Nandina domestica*, u. a. Unter den *Ranunculaceen* sind berberinhaltig: *Coptis*-Arten, *Xanthorrhiza apiifolia* und *Hydrastis canadensis*. Unter den *Rutaceen*: *Xanthoxylum*-Arten, *Toddalia aculeata*.

1) A. Tschirch, Handb. d. Pharmakogn. 3. 669 (1923).

2) H. Gordin, Arch. d. Pharm. 240. 146 (1902).

3) Schlotterbeck, Amer. Journ. Pharm. 1902. — J. Gadamer, Apoth.-Zeitg. 1569 (1924).

Früher angegeben, von Klein und Bartosch¹ mikrochemisch aber nicht bestätigt, auch bei *Evodia meliifolia*, *Orixa japonica*.

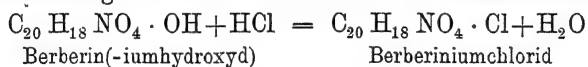
Bezüglich der Verteilung des Berberins in der Pflanze auf Grund mikrochemischer Reaktionen geben die gleichen Autoren an: *Berberis vulgaris* führt in Wurzel und Stamm überall Berberin, in Blatt, Blüte und Frucht nicht, *Hydrastis canadensis* in der ganzen Pflanze, *Mahonia aquifolium* überall in der Wurzel, wenig im Stamm und Spuren im Blatt.

Zur technischen Gewinnung² geht man von der Wurzelrinde von *Berberis vulgaris* aus. Die feingemahlene Rinde wird mit absolutem Alkohol extrahiert, der Extrakt eingeeengt und mit alkoholischer Salzsäure, die in kleinen Portionen unter ständigem Rühren bis zu kongosaurer Reaktion zugesetzt wird, das rohe salzsaure Berberin zur Ausscheidung gebracht. Die Hauptmenge der harzigen Begleitstoffe bleibt im Alkohol; um sie gänzlich zu entfernen, wird das abgenutzte Salz mit absolutem Alkohol in einer Kugelmühle gemahlen, wieder abgenutzt und mit absolutem Alkohol ausgewaschen. Man kristallisiert schließlich aus Wasser unter Zusatz von Entfärbungskohle um. Gewinnung als saures Sulfat aus *Hydrastis-Rhizom* s. S. 570. Im Handel sind vornehmlich das Chlorid und das Sulfat.

Eigenschaften. Die Berberinbase ist sehr unbeständig und nur in wässriger Lösung bekannt. Die isomere Aldehydform, das Berberinal, kristallisiert in gelben Nadeln, F. = 144°. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser, leicht in kochendem, sowie in Alkohol; schwer in Chloroform und Benzol, unlöslich in Äther. Mit Chloroform und Aceton bildet es gut kristallisierende Verbindungen. Optisch inaktiv.

Die Salze leiten sich von der Ammoniumform (s. unten) ab. Sie schmecken bitter. Das Chlorid kristallisiert mit 2 Mol. H₂O in kleinen orangegelben Nadeln, das saure Sulfat bildet feine gelbe Nadeln; beide in kaltem Wasser schwer löslich.³

Die Salzbildung findet unter Verlust eines Wassermoleküls statt:



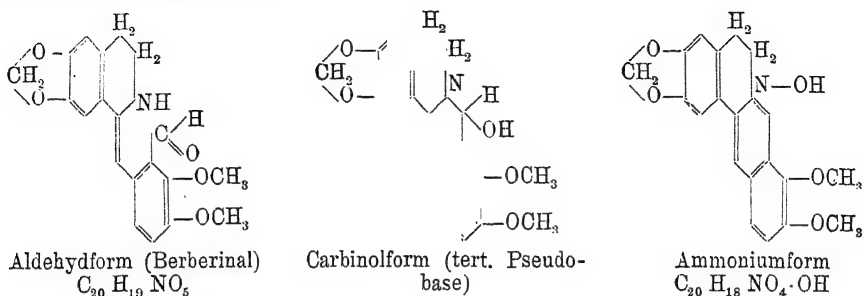
Zum Nachweis eignet sich das schwer lösliche Nitrat. Reduktion mit Zink und Schwefelsäure in der Wärme führt unter Entfärbung zu Tetrahydroberberin, das sich auf Zusatz von Salpetersäure wieder gelb bis rot färbt.

1) G. Klein u. H. Bartosch, Österr. Botan. Zeitschr. 77. 1 (1928). — Als beste Kristallreaktionen auf Berberin werden angegeben: Salpetersäure (2%), Erfassungsgrenze 0,7 γ; Kaliumbromid (10%), Erf.-Gr. 1,2 γ und Jodjodkali, Erf.-Gr. 0,6 γ. Zur Mikrochemie s. H. Molisch, Mikrochemie d. Pflanze. 1921, S. 301. — A. Mayerhofer, Pharm. Post 47. 547 (1914).

2) J. Schwyzer, Die Fabrikation der Alkaloide. 1927. S. 97.

3) Das neutrale Sulfat ist auch in kaltem Wasser gut löslich. Näheres s. E. Merck, Jahresber. 1915, S. 47.

Chemische Konstitution. Synthese. Ähnlich wie das Hydrastinin ist das Berberin in 3 desmotropen Formen unterschieden worden, die das Alkaloid bald als sekundäre, bald als tertiäre oder quaternäre Base erscheinen lassen:



In ätherischer Lösung reagiert Berberin als Aldehyd. Es bildet ein Oxim und läßt sich mit p-Dimethylaminoanilin kondensieren.¹

Die Carbinolform läßt die Bildung von Alkyldihydroberberinen bei der Einwirkung von Grignardschen Körpern verstehen.² Vom Benzyl-dihydroberberin gelang es M. Freund zum Hydrastinin zu kommen (s. d.).

Als gewöhnliche Form, von der sich nicht nur die Salze ableiten, sondern in welcher es auch in wässriger Lösung vorliegen dürfte, ist die Ammoniumform, Berberiniumhydroxyd-Form, zu betrachten.³

Die wichtigsten Aufschlüsse über die Konstitution des Berberins verdankt man den Arbeiten von Perkin jun.⁴, der durch Oxydation des Alkaloids mit Permanganat eine ganze Reihe von Verbindungen isolierte, von denen besonders das Berberal und die Berberilsäure genau studiert wurden und zur Konstitutionsermittlung des Alkaloids wesentlich beitrugen.

Das Berberal wird durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder alkoholischem Kali in Noroxyhydrastinin und Pseudo-Opiansäure gespalten.

Die Konstitution des Noroxyhydrastinins wurde dadurch bewiesen, daß es sich in das am Stickstoff methylierte Oxyhydrastinin umwandeln ließ, in dieselbe Verbindung, die man auch neben Hydrohydrastinin erhält, wenn man Hydrastinin mit Ätzalkalien kocht. Eine ganz ähnliche Reaktion gibt auch Berberin. Durch Einwirkung von Alkali entsteht

1) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **243**. 31 (1905). — **248**. 670 (1910).

2) F. Faltis, Monatsh. f. Chem. **31**. 557 (1910). — M. Freund, Ber. d. d. chem. Ges. **37**. 3334 (1904). — M. Freund u. H. Beck, ebd. **37**. 4673 (1904). — M. Freund u. Fr. Mayer, ebd. **38**. 2652 (1905) — **40**. 2604 (1907). — M. Freund u. K. Fleischer, Annal. d. Chem. **397**. 30 (1913) — **409**. 188 (1915) — **411**. 1 (1916). — M. Freund, H. Commesmann, R. Lachmann, H. Hammel, D. Steinberger u. E. Zorn, ebd. **397**. 52 ff. (1913).

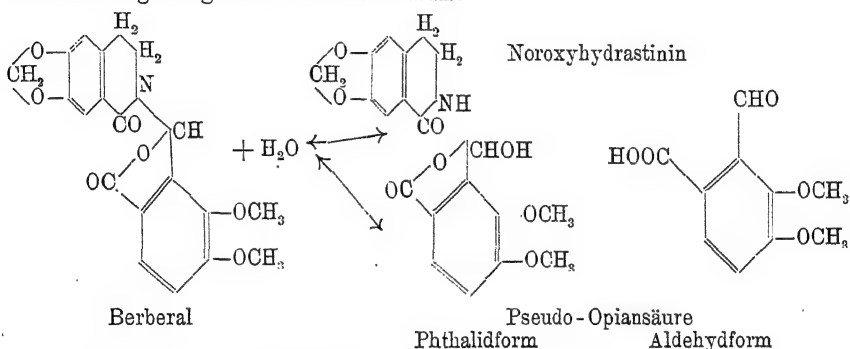
3) Ch. K. Tinkler, Journ. Chem. Soc. **99**. 1340 (1911).

4) W. H. Perkin jun., Journ. Chem. Soc. **55**. 63 (1889) — **57**. 991 (1890). — W. H. Perkin u. R. Robinson, ebd. **97**. 305 (1910). — s. a. J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **239**. 648 (1901). — F. Faltis (l. c.)

Oxyberberin und Hydroberberin; da diese beiden Verbindungen sich wie Alkohol und Säure (Alkamin und Säureamid) verhalten, so haben wir es in diesen Fällen mit einem Analogon der bekannten Benzaldehydreaktion von Cannizzaro zu tun.

Die Konstitution der Pseudo-Opiansäure ergibt sich aus ihrer Beziehung zur Hemipinsäure. Sie bildet nämlich als Aldehydsäure ein Oxim, welches beim Erhitzen in Hemipinsäureimid übergeht. Bei der Reduktion der Pseudo-Opiansäure erhält man das gleiche Pseudomeconin, wie es durch Reduktion der Hemipinsäure erhalten worden ist. Die Pseudo-Opiansäure unterscheidet sich also von der Opiansäure aus Narcotin und Hydrastinin nur durch die gegenseitige Stellung der Aldehyd- und Carboxylgruppe.

Noroxhydrastinin und Pseudo-Opiansäure ließen sich unter Wasserabspaltung wieder zum Berberal vereinigen, dessen Konstitution somit wie folgt abgeleitet werden kann:

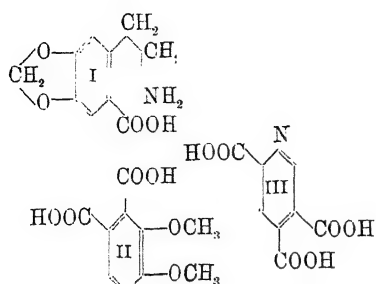


Durch stärkere Oxydation des Berberins wird die Berberilsäure erhalten, welche zwei freie Carboxylgruppen an Stelle der CO-Gruppen des Berberals besitzt. Bei ihrer Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure erhält man daher an Stelle der Pseudo-Opiansäure Hemipinsäure (II), an Stelle des Noroxhydrastinins die s-o-Aminoäthylpiperonylsäure (I), als deren Säureamid anhydrid das Noroxhydrastinin aufzufassen ist. E. Schmidt¹ hatte bei der Oxydation des Berberins mit Permanganat Hemipinsäure und Hydrastsäure gefunden, die dem Hydrastinin-ähnlichen Anteil des Berberin-Moleküls entstammen.

Von Weidel² ist schon früher eine Pyridintricarbonsäure durch Oxydation des Berberins mit konzentrierter Salpetersäure erhalten worden. Diesem Oxydationsprodukt, Berberonsäure genannt, in welchem der stickstoffhaltige Kern erhalten geblieben ist, muß die Konstitutionsformel (III) zukommen, denn sie kann in Cinchomeronsäure (s. S. 398) umgewandelt werden und gibt mit Ferrosulfat die Rotfärbung der α -Pyridincarbonsäuren. Auch ist die Stellung der Carboxylgruppen in den fünf anderen möglichen Isomeren bereits bestimmt.

1) E. Schmidt, Arch. d. Pharm. **225**. 141 (1887) — **228**. 596 (1890).

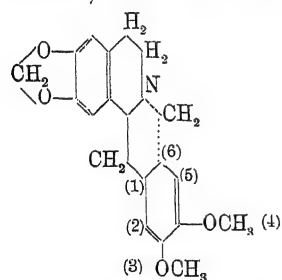
2) H. Weidel, Ber. d. d. chem. Ges. **12**. 410 (1879).



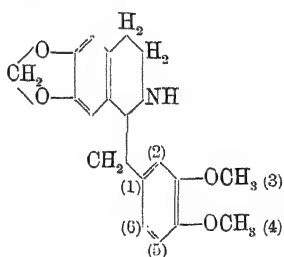
türlichen Alkaloid, sondern zur isomeren Pseudoform gekommen waren. Neuerdings gelang aber die Synthese auch des natürlichen Berberins sowohl Perkin³, wie auch E. Späth⁴.

Das Oxyberberin (s. oben) ist jene Verbindung, die bei der Behandlung von Berberin mit Alkali neben Dihydroberberin entsteht. Pictet und Gams gingen zu seiner Synthese vom Homopiperonylamin aus, das mit Formaldehyd (Methylal) zu Norhydrohydrastinin kondensiert werden kann. Die *o*-Nitrobenzoylverbindung desselben sollte mit Opian säuremethylester Oxyberberin liefern. Die englischen Nachprüfer fanden aber Zwischenprodukte von anderen Eigenschaften und konnten zeigen, daß Oxyberberin beim Kondensationsversuch unter den von Pictet und Gams angegebenen Bedingungen zerstört werden mußte.

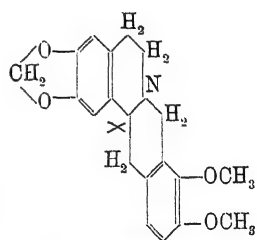
Die Reduktion des von Pictet und Gams als Oxyberberin beschriebenen Produktes zum Berberin gelang nicht. Perkin zeigte später⁵, daß sich Oxyberberin elektrolytisch zu Tetrahydroberberin reduzieren läßt. Tetrahydroberberin kann zu Berberin oxydiert werden. Pictet und Gams suchten nun durch Synthese des Tetrahydroberberins die Synthese des Berberins zu vollenden. Nach Perkin führte sie aber in der letzten Stufe vom Veratryl-Norhydrohydrastinin nicht zum Tetrahydroberberin, sondern der Pseudoform:



Tetrahydro--Pseudoberberin



Veratryl-Norhydrohydrastinin



Tetrahydroberberin

1) A. Pictet u. A. Gams, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 2036 (1911) — **44**, 2480 (1911).

2) R. D. Haworth, W. H. Perkin u. J. Rankin, Journ. Chem. Soc. **125**, 1686 (1924)

3) W. H. Perkin, J. N. Rây u. R. Robinson, ebd. **127**, 740 (1925).

4) E. Späth u. H. Quietensky, Ber. d. d. chem. Ges. **58**, 2267 (1925).

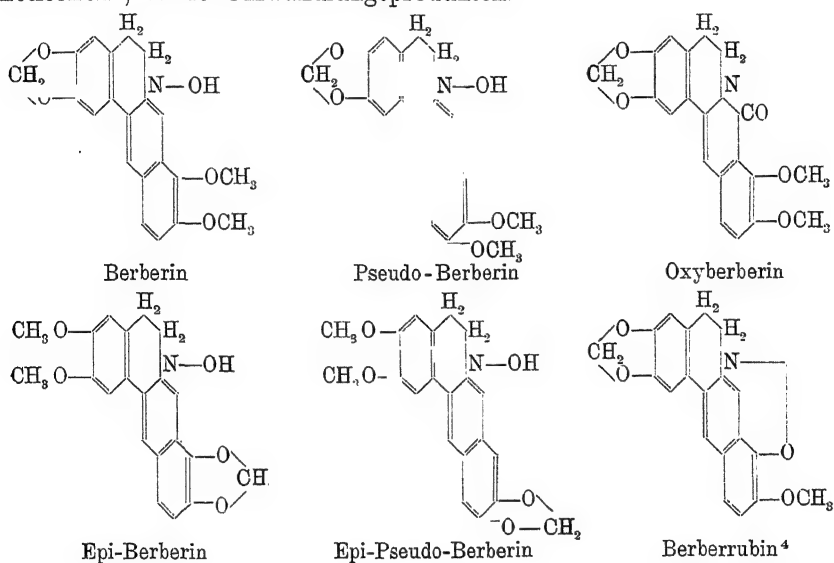
5) W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. **113**, 737 (1918).

× Asymmetrisches C-Atom im Tetrahydroberberin (s. l-Canadin).

Die Methylengruppe des Formaldehyds (Methylal) hat also nicht in Stellung 2 des Veratrylrestes angegriffen, sondern in Stellung 6. Pictet und Gams sagten in ihrer Abhandlung (l. c.): „Es ist überraschend, daß die Methylengruppe des Methylals in Stellung 2 und nicht 6 des Veratrylrings angreift. Wir erwarteten eigentlich, durch vorstehende Reaktion zu einem Tetrahydro-iso-berberin zu gelangen“.¹

Perkin und seine Mitarbeiter waren auf diese Verhältnisse aufmerksam geworden, als sie versuchten, das schwer zugängliche Epi-Berberin synthetisch zu erhalten und statt dessen Pseudo-Epi-Berberin erhielten.²

Die folgende Zusammenstellung zeigt die konstitutiven Unterschiede zwischen den verschiedenen Berberinen, dem natürlichen und den synthetischen³, sowie Umwandlungsprodukten.

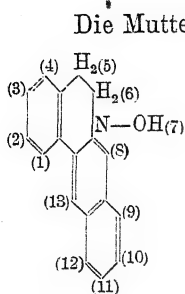


1) A. Pictet und Tsan Quo Chou, Ber. d. d. chem. Ges. **49**, 370 (1916) hatten aus dem gleichen Grunde, weil die Kondensation in 6 stattfand, aus Tetrahydropapaverin mit Methylal und Salzsäure nicht Tetrahydropalmatin, sondern Norcorydalin erhalten; Pictet und Malinowski, ebd. **46**, 2688 (1913) mit Acetal und Salzsäure statt des vermeintlichen racemischen Corydalins das isomere Coralydin. Es schien, daß man nach solchen Erfahrungen nicht annehmen durfte, daß bei der Entstehung der berberinartigen Alkaloide in der Pflanze, der Formaldehyd auf Basen vom Tetrahydropapaverintypus einwirkt. Nun konnten aber E. Späth und E. Kruta zeigen, daß bei Anwendung von nichtmethylierten Ausgangskörpern (Tetrahydro-Papaverolin) die Kondensation zu etwa gleichen Teilen bei 2 und 6 einsetzt. Durch nachträgliche Methylierung konnte also doch die Tetrahydro-Verbindung des natürlichen Palmatins gewonnen werden [Monatsh. f. Chem. **50**, 341 (1928)].

2) J. S. Buck u. W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. **125**, 1675 (1924).

3) Hier handelt es sich also nicht etwa um optische oder Stereo-Isomere. Berberin besitzt kein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ist daher optisch inaktiv. Ein asymmetrisches C-Atom erscheint bei der Reduktion. Das natürliche Tetrahydroberberin oder Canadin ist auch tatsächlich linksdrehend.

4) Berberrubin entsteht nach Frerichs (1910) durch Erhitzen von Berberinchlorid.

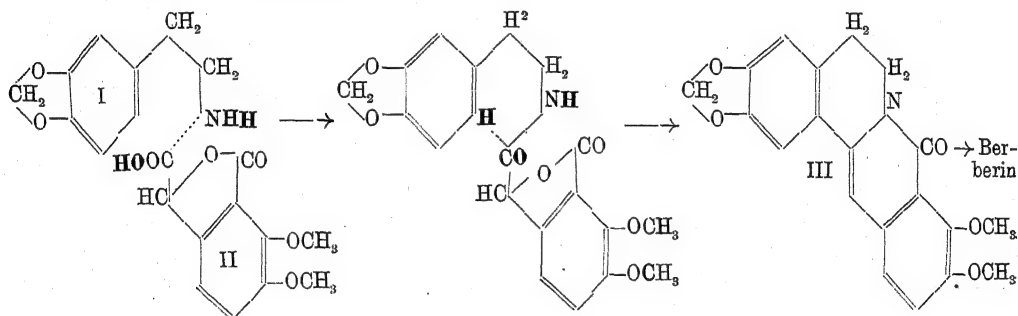


Protoberberin,
Numerierung nach
Perkin u. Mitarb.

Die Muttersubstanz des Berberins, d. h. die methoxyl- und methylen dioxyfreie Verbindung nannte Perkin Protoberberin.¹ Perkin hat mit seinen Mitarbeitern zahlreiche Derivate synthetisiert, Arbeiten die nicht nur wissenschaftliches Interesse beanspruchen, sondern auch bei der Verbreitung solcher Isochinolinbasen in der Natur für die Charakterisierung und Identifizierung natürlicher Alkaloide von Bedeutung werden können.²

Über die Umwandlung von Basen der Cryptopierreihe in jene des Berberins und umgekehrt wurde schon S. 539 berichtet.

Wie bemerkt ist nunmehr die Synthese des Berberins tatsächlich durch jene des Oxyberberins und dessen Reduktion geglückt. Perkin, Rây und Robinson (l. c.) stellten aus Homopiperonylamin (I) und Meconincarbonsäure (II) ein Kondensationsprodukt dar, das mit Phosphorylchlorid erhitzt ein Dioxyberberin lieferte, das zum Oxyberberin (III) mit Zinkstaub und Eisessig reduziert werden konnte:



Von den gleichen Ausgangsmaterialien und im wesentlichen durch gleiche Reaktionen kamen auch Späth und Quietensky (l. c.) zum Oxyberberin, das sie, um die schon früher geglückte Umwandlung von Berberin in Palmatin³ zu einer Totalsynthese des Palmatins zu gestalten,

auf 190° unter Abspaltung von CH₃Cl. Es ist eine in dunkelroten Blättchen kristallisierende Base, der Frerichs und Stöpel obige Konstitution eines Phenolbetains gaben [Arch. d. Pharm. 248. 276 (1910) — 251. 321 (1913)]. Diese Konstitution wurde bestätigt von E. Späth und G. Burger, Ber. d. d. chem. Ges. 59. 1486 (1926).

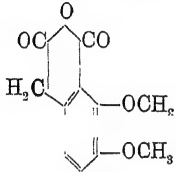
1) Über die Nomenklatur der Berberinderivate s. W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. 113. 492 (1918). — J. S. Buck, W. H. Perkin u. Th. St. Stevens, ebd. 127. 1462 (1925).

2) R. D. Haworth u. W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. 127. 1434, 1448 (1925). — Dieselben u. J. Rankin, ebd. 127. 1444 (1925). — Dieselben u. H. Sh. Pink, ebd. 127. 1709 (1925). — Dieselben u. Ray Campbell, ebd. 129. 32 (1926). — Dieselben u. S. N. Chakrawarti, ebd. 131. 2265, 2275 (1927). — 135. 196 (1929) und andere Arbeiten. — Synthese von Paraberinderivaten (mit „linearem Skelett“), von Protoberberin-, 3,10-Dimethoxy-tetrahydroprotoberberin- und 3,11-Dimethoxyprotoberberinsalzen.

3) E. Späth u. N. Lang, Ber. d. d. chem. Ges. 54. 3064 (1921).

zunächst zu Berberin reduzierten. Dies geschah durch Abspaltung der Dioxymethylengruppe¹, eine Methode, die hier zum ersten Male präparativ benutzt wurde, und Methylierung der erhaltenen Phenolbase. Durch partielle Methylierung der Phenolbase konnte Jatrorrhizin gewonnen werden. Dadurch wurden auch die beiden Hauptalkaloide der Columbo- wurzel durch Totalsynthese in ihrer Konstitution bestätigt und künstlich zugänglich gemacht.

Eine weitere Synthese von Oxyberberin und Palmatin² geht vom 3, 4 - Dimethoxyhomophthalsäure - Anhydrid aus. Oxyberberin entsteht aus dieser Verbindung durch Kondensation mit β -Piperonyläthylamin, Veresterung und Kochen des Esters mit Phosphoroxychlorid. Zur Synthese des Palmatins wurde die Verbindung mit β -Veratryläthylamin



kondensiert und das Zwischenprodukt mit Phosphoroxychlorid in Oxy- palmatin übergeführt. Elektrolytische Reduktion führte in Analogie zur Berberinsynthese erst zum Tetrahydropalmatin, das mit Jod zu Palmatin oxydiert wurde.

Pharmakologie. Berberin ist im Verhältnis zu andern Alkaloiden wenig giftig. Auch bei fortgesetzter Anwendung sind keine Schädigungen bemerkt worden. Kleine Dosen sollen sogar tonisierend wirken, Dosen von ca. 1 g erzeugen Durchfall. Im Tierversuch bemerkt man zentrale Lähmung, Pulsbeschleunigung durch Lähmung des herzhemmenden Vagus. Das Atemzentrum wird durch kleine Dosen gereizt, durch größere gelähmt. Kaninchen starben nach 0,5—1 g subkutan, Hunde vertrugen 2,75 g oral.

Die therapeutische Anwendung des Berberins wurde wiederholt empfohlen, so als Stomachikum und Tonikum schon von Buchner, dann bei Dysmenorrhöe und Wehenschwäche, da es ähnlich wie Hydrastis-Extrakt wirken soll (L. Fellner 1885).³ Die pharmakologisch festgestellte kontrahierende Wirkung des Berberins auf die Milz führte zur Anwendung bei Malaria (Maggioriani 1870, Macchiavelli 1870 u. a.) Man gibt das Alkaloid dann oral oder subkutan, in Kombination mit Chinin. Diese Indikation ist auch später noch bestätigt worden, so 1899 von Lascarato und neuerdings, allerdings mehr als Provokationsmittel

1) B. Tollens, K. Weber u. G. H. A. Clowes, *Annal. d. Chem.* **299**. 316 (1898). — *Ber. d. d. chem. Ges.* **32**. 2841 (1899). — J. Gadamer, *Arch. d. Pharm.* **258**. 164 (1920).

2) R. D. Haworth, J. B. Kloepli u. W. H. Perkin, *Journ. Chem. Soc.* **131**. 548 (1927).

3) Nach M. A. Schurinoff, Dissert. Petersburg 1885, bewirken Injektionen von Berberinsalzen keine Uteruskontraktionen. Marek hat das Präparat wiederholt in der Geburtshilfe gebraucht. Es ist offenbar nur in bestimmten Fällen am Platze und kann mit unseren modernen Wehenmitteln nicht rivalisieren (*Wien. med. Wochenschr.* **1911**, S. 2146).

für Malariaanfalle von Waldorp.¹ Auch zur Behandlung der Orientbeule (*Leishmania tropica*) haben sich direkte Injektionen von Berberinsulfat bewährt. Man hofft damit ein spezifisches Mittel gefunden zu haben.² Von Brissemoret³ ist Berberin als Gegenmittel gegen den Morphinismus empfohlen worden.

Canadin, $C_{20}H_{21}NO_4$, ist das dritte der in der Hydrastiswurzel gefundenen Alkaloide. Es kommt aber hier nur in geringer Menge vor. Zu 1,85 % in der Rinde von *Xanthoxylum brachyacanthum* fanden Jowett und Pyman⁴ das Methylderivat, 1- α -Methylcanadiniumchlorid (1-Canadin- α -Methochlorid) neben γ -Homochelidonin (β -Allocryptopin).

Canadin bildet Nadeln, F. 133°. Unlöslich in Wasser, löslich in organischen Lösungsmitteln. Linksdrehend. Canadin ist 1-Tetrahydroberberin und kann aus dem Berberin über das Tetrahydroderivat durch Spaltung mit Bromcamphersulfonsäure gewonnen werden. Durch Oxydation kann es in Berberin umgewandelt werden.⁵

Das Alkaloid aus *Xanthoxylum brachyacanthum* bildet als Chlorid prismatische Nadeln, F. 262°; linksdrehend. Es kann aus Canadin neben der β -Verbindung leicht erhalten werden. Die eigentümlichen Isomerieverhältnisse sind von Pyman⁶ aufgeklärt worden; sie sind kompliziert, weil auch das Stickstoffatom sich als asymmetrisch erwies. Als Ammoniumverbindung zeigt das Alkaloid curareähnliche Wirkung.

Canadin ist nach Mohr ohne Einfluß auf den Blutdruck. Bei Säugetieren bewirkt es Schlafsucht, in hohen Gaben Lähmung. Erzeugt auch nach der Injektion heftigen Durchfall. Tod durch Atemlähmung. Tödliche Dosis 0,2—0,25 g subkutan pro kg Katze.

Nandinin, $C_{19}H_{19}NO_4$, begleitet das Berberin in der Berberidaceae *Nandina domestica*, wo es 1885 von Eykman aufgefunden wurde. Es war als amorphe Base beschrieben worden, konnte aber von Kitasato⁷ in Blättchen aus Alkohol erhalten werden. F. 145—146°; schwer löslich in Wasser, leicht in organischen Solventien, schwachen Säuren und überschüssigem Alkali. $[\alpha]_D = ca + 63^\circ$. Wird an der Luft unter Rotfärbung oxydiert.

Nandinin ist chemisch d-Tetrahydroberberrubin, denn die Methylierung liefert d-Canadin. Kitasato gelang es auch Berberin über Berberrubin,

1) C. P. Waldorp. Bol. Inst. Clin. Quir. Buenos Aires. **1926**, No. 11. — Zit. in E. Merck Jahresber. **1927**, S. 62.

2) T. P. Varma, Indian Medical Gazette **62**. 84 (1927). — B. M. Das Gupta u. B. B. Dikshit, ebd. **64**. 67 (1929).

3) A. Brissemoret, Compt. rend. Soc. Biol. **93**. 1341 (1925).

4) H. A. D. Jowett und F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **103**. 290 (1913).

5) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **239**. 648 (1901).

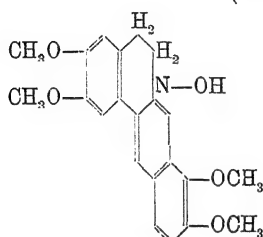
6) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **103**. 817 (1913).

7) Z. Kitasato, Journ. Pharm. Soc. Jap. **1925**, No. 522. — Chem. Zentralbl. **1926** I. 409. — Acta phytochim. **3**. 175 (1927). — Chem. Zentralbl. **1927** II. 1962.

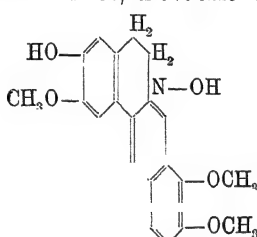
Reduktion und Spaltung in die optischen Antipoden in d-Nandinin überzuführen. Kitasato lehnte sich an die Frerichsche Formel des Tetrahydro-berberrubins an; mit der Sicherstellung derselben ist auch die Konstitution des Nandinins eindeutig bestimmt.¹

An die Besprechung der Alkaloide der Hydrastis und des Nandinins schließt sich zweckmäßig jene der Columbowurzel und der Begleitbasen des Berberins in *Berberis vulgaris* an. Es handelt sich zum Teil um dieselben Alkaloide, die wir bei Erwähnung der Synthesen des Berberins und seiner Abkömmlinge auch schon nennen mußten.

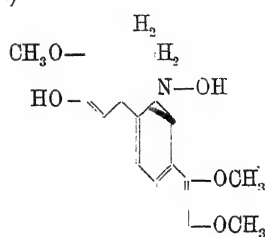
Konstitutionsbilder einiger Alkaloide der Berberingruppe (Columbowurzel, Berberis usw.)



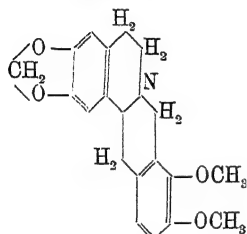
Palmatin



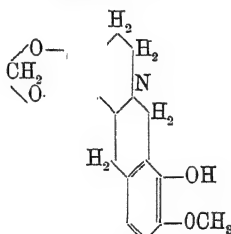
Jatrorrhizin



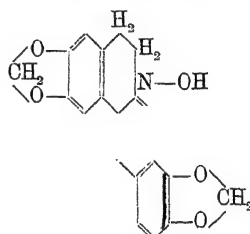
Columbamin



Canadin



Nandinin



Coptisin

Alkaloide der Columbowurzel

Die Columbowurzel, Ruhrwurzel, Radix Colombo, stammt von dem in den ostafrikanischen Küstenländern heimischen Schlingstrauch *Jatrorrhiza palmata*², der auf Madagaskar, Ceylon, Ostindien kultiviert wird. Die officinelle Wurzel bildet in Form von etwa 2 cm dicken gelben Querscheiben einen Handelsartikel. Sie dient in Form von Tinktur und Extrakt als Stopfmittel bei Ruhr, Diarrhöen, als Magen- und Bittermittel. Die wirksamen Stoffe sind außer den Alkaloiden die Bitterstoffe Columbin und Chasmantherin.

1) E. Späth u. G. Burger, Ber. d. d. chem. Ges. 59. 1488 (1926).

2) Eigentlich *Jateor-rhiza* d. h. Heilwurzel; der Name Colombo- oder Columbowurzel hat nichts mit der Stadt Colombo zu tun, sondern ist von *Columba* abgeleitet, der einheimischen Bezeichnung der Pflanze. Synonyma: *Jatrorrhiza Columba*, *Cocculus palmatus*, *Menispermium palmatus*, *Chasmanthera palmata*. Die Pflanze gehört der Familie der Menispermaceen an. Kein anderer Pflanzennamen wird in den Pharmakopöen so verschiedentlich geschrieben.

Die Wurzel enthält die beiden Alkaloide Jatrorrhizin und Palmatin. Aus 3 kg Wurzeln erhielten Feist und Dschu¹ 130 g Gesamtalkaloide in Form der Jodide, davon entsprachen ca. 60 g dem Jodid der vollkommen methylierten Base Palmatin. Neben dem Jatrorrhizin kommt mindestens noch eine unvollkommen methylierte Base von Phenolcharakter vor. Eine Phenolbase, die bei der Methylierung ebenso wie Jatrorrhizin in Palmatin übergehen sollte, wurde Columbamin genannt.² Nach Feist und nach E. Späth³ ist dieses Columbamin aber mit Jatrorrhizin identisch. Die nächste nachgewiesene Base sollte aber wieder den gleichen Namen erhalten. Diese wurde von Späth und G. Burger dann entdeckt.

Die nahe Verwandtschaft dieser Alkaloide mit dem Berberin wurde zuerst von Gadamer nachgewiesen. Berberin selbst ist aber, entgegen älterer Angaben, in der Wurzel nicht vorhanden.⁴ Die Alkaloide sind quaternäre Basen, die in Form ihrer gefärbten Salze isoliert werden. Sie lassen sich zu den ungefärbten Tetrahydroderivaten reduzieren.

Das Columbamin wurde nicht als solches erhalten. Es gelang aber aus dem rohen Tetrahydro-Jatrorrhizin eine Base vom Schmelzpunkt 223—224° abzutrennen, die das dieser 3. Columbobase entsprechende Reduktionsprodukt darstellte (Tetrahydro-Columbamin).⁵ Sie ließ sich durch Methylieren in Tetrahydropalmatin überführen.

Palmatin, $C_{21}H_{23}NO_5$, als Jodid $C_{21}H_{22}NO_4J \cdot 2H_2O$, F. 240°; gelbe Nadeln.

Jatrorrhizin wurde 1907 von Feist zuerst beschrieben. Dem Jodid kommt die Zusammensetzung $C_{20}H_{20}NO_4J$, der freien Base die Formel $C_{20}H_{21}NO_5$ zu. Jodid: rotgelbe Nadeln, F. 208—210°. Enthält 1 freie Phenolhydroxylgruppe und 3 Methoxylgruppen.

Späth vermutet, daß in der lebenden Pflanze auch optischaktive Formen der Tetrahydroverbindungen vorkommen. Zur Trennung der Phenolbasen voneinander verwendet Späth diese Reduktionsprodukte. Das Palmatin kann durch die Nichtlöslichkeit in Alkali als Jodid abgetrennt werden. Das Tetrahydropalmatin wurde von Späth⁶ unter den Nebenalkaloiden der Corydaliswurzel aufgefunden. Die nahe Verwandtschaft zu den Corydalisalkaloiden ergab schon früher die Oxydation des Palmatins mit

1) K. Feist, Arch. d. Pharm. **245**. 586 (1907). — K. Feist u. Sandstede, ebd. **256**. 1 (1918). — K. Feist u. G. L. Dschu, ebd. **263**. 294 (1925).

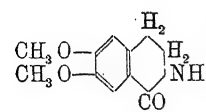
2) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **240**. 450 (1902) — **244**. 255 (1906). — Günzel, ebd. **244**. 257 (1906).

3) E. Späth u. N. Lang, Ber. d. d. chem. Ges. **54**. 3064 (1921) — E. Späth u. K. Böhm, ebd. **55**. 2985 (1922). — E. Späth u. R. Duschinsky, ebd. **58** 1939 (1925). — E. Späth, ebd. **58** 2267 (1925). — E. Späth u. G. Burger, ebd. **59**. 1486 (1926).

4) H. Gordin, Arch. d. Pharm. **240**. 146 (1902).

5) Aus Wiener Corydalis-Knollen konnte d-Tetrahydro-Columbamin isoliert werden [J. Gadamer, E. Späth u. E. Mosettig, Arch. d. Pharm. **265**. 675 (1927)].

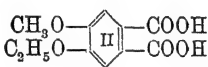
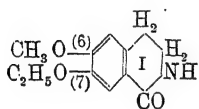
6) E. Späth, E. Mosettig u. O. Tröthandl, Ber. d. d. chem. Ges. **56**. 875 (1923).



Corydaldin

Permanganat zu Corydaldin und o-Hemipinsäure. Palmatin erwies sich als ein um eine Methylgruppe ärmeres Dehydrocorydalin (s. d.). Über die Umwandlung aus Berberin und die Synthese der Columboalkaloide war schon S. 582 die Rede.

Die Stellung der freien Hydroxylgruppe im Jatrorrhizin und Columbamin wurde von Späth und Mitarbeitern durch Äthylierung und Reduktion und nachfolgende Oxydation mit Permanganat in alkalischer Lösung bestimmt. Dabei entstanden die Methyl-Äthyl-Äther der Normeta-Hemipinsäure. Jatrorrhizin lieferte eine Verbindung mit C_2H_5O -Rest in Stellung 6 des Isochinolinrests, Columbamin die analoge Verbindung mit C_2H_5O -Rest in Stellung 7 (II); die Verbindung I bildete im letzteren Falle das Zwischenprodukt der Oxydation.



Palmatin konnte auch in eine bisher noch nicht natürlich aufgefundene Base der Cryptopiniereihe umgewandelt werden, das Cryptopalmatin.¹

Palmatin und verwandte Basen scheinen von ähnlicher Verbreitung wie Berberin zu sein. Murayama und Shinozaki² fanden Palmatin neben Berberin in der Coptiswurzel und in der Rinde von Phellodendron amurense.³ Alle 3 Alkaloide der Columbowurzel, Palmatin, Jatrorrhizin und Columbamin sind auch in der Wurzel von Berberis vulgaris vorhanden.

Nach einer Untersuchung von J. Biberfeld⁴ wirken Palmatin und Jatrorrhizin zentral lähmend. Schon 0,03 g Palmatin intravenös töteten Kaninchen durch Lähmung des Atmungszentrums. Die Lähmung der motorischen Nervenendigungen ist trotz des Charakters der Alkaloide von Ammoniumbasen wenig ausgesprochen.

Alkaloide von Berberis vulgaris

Als Ausgangsmaterial dient insbesondere die Wurzelrinde. Sowohl in der europäischen *B. vulgaris*, wie in der nordamerikanischen *B.* oder *Mahonia aquifolium* sind bis vor kurzem die gleichen 3 Alkaloide angegeben worden: Berberin (näheres s. S. 576), Berbamin und Oxyacanthin.

1) R. D. Haworth, J. B. Koepfli und W. H. Perkin, Journ. Chem. Soc. **131**, 2261 (1927).

2) Y. Murayama und K. Shinozaki, Journ. Pharm. Soc. Jap. **1926**, Nr. 530. — Chem. Zentralbl. **1926**, II, 2731.

3) Diese Rutaceae wird in Japan unter dem Namen „Obaku“ als Tonikum und Stomachikum benutzt. Der wässrige Extrakt heißt „Darasuke“ und dient auch als Augenwasser. Neben wenig Palmatin wurden 1,6 % Berberin gefunden. Ebenso enthält die Coptiswurzel nur wenig Palmatin, dagegen bis 6,7 % Berberin.

4) J. Biberfeld, Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therapie **7**, 569.

Die beiden letzteren sind tertiäre Basen, die vom Berberin-Typus wesentlich abweichen dürften; wenigstens ist dies vom Oxyacanthin durch Späth und Mitarbeiter bewiesen worden, und das noch wenig untersuchte Berbamin scheint den Farbenreaktionen und der Formel nach ein niederes Homologe des Oxyacanthins zu sein.¹

Eine genauere Untersuchung der Wurzelrinde der Berberitze durch Späth und Polgar² ließ nun erkennen, daß eine ganze Reihe von Ammoniumbasen das Berberin begleiten. Es wird vermutet, daß auch andere Pflanzen, die berberinartige Stoffe produzieren, eine Vielheit ähnlicher Alkaloide hervorbringen. Die von den Wiener Autoren ausgearbeiteten Darstellungs- und Bestimmungsmethoden haben daher ein allgemeineres Interesse.

Die Wurzelrinde wurde nach dem Trocknen bei 65° mit Alkohol völlig ausgezogen. Der so erhaltene Extrakt geht beim Erhitzen mit Wasser fast völlig in Lösung und wurde zur Entfernung nichtbasischer Bestandteile nach dem Hinzufügen von Salzsäure oftmals mit Äther ausgeschüttelt. Das nichtbasische Oxyberberin, das bisher nicht natürlich aufgefunden wurde, dessen Bildung aus Berberin in der Pflanze eventuell zu erwarten war, fand sich hier auch nicht einmal spurenweise. Die von ätherlöslichen indifferenten Bestandteilen befreite Lösung wurde nun mit Soda alkalisch gemacht und mit reichlichen Mengen Äther ausgeschüttelt. Hierdurch wurden die tertiären Basen Oxyacanthin, Berbamin und eventuelle weitere aus der Lösung entfernt. Diese Verbindungen machten insgesamt 3,9 % des trockenen Ausgangsmaterials aus. Aus der wässerigen Mutterlauge wurde nun die Gesamtheit der quaternären Basen durch Versetzen mit einer wässerigen Lösung von Essigsäure und Jodkali abgeschieden. Durch Behandeln der abgetrennten Niederschläge mit einer wässerigen Lösung von Jodkali und Kalilauge wurden die Phenolbasen in Lösung gebracht, während hierbei infolge der Anwesenheit von Jodkali die Jodide jener Basen, die keine Hydroxylgruppen besitzen, ungelöst bleiben. So wurden die Phenolbasen von den andern quantitativ getrennt. Die Gesamtheit der nicht phenolartigen Basen betrug umgerechnet auf freie Ammoniumbasen 9,4 % der trockenen Wurzelrinde. Sie bestanden fast nur aus Berberin. Ein kleiner Anteil, etwa $\frac{1}{3}$ % derselben erwies sich als Palmatin, das früher in der Berberitze noch nicht aufgefunden worden war. Ferner waren Spuren einer Base vorhanden, die nicht dem Berberin-Typus angehörte. Das Palmatin konnte abgetrennt werden, da das Jodid in heißem Wasser ungleich leichter als jenes des Berberins löslich ist. Zur Charakterisierung werden diese Basen durch Reduktion in die Tetrahydroverbindungen übergeführt, die scharf schmelzende, daher gut vergleichbare Derivate liefern.

1) Rüdell, Arch. d. Pharm. **229**. 631 (1891).

2) E. Späth und N. Polgar, Monatsh. f. Chem. **52**. 117 (1929).

Die Menge der Phenolbasen berechnet auf freie Ammoniumbasen betrug 2,03%. „Es ist für die Arbeitsweise der früheren Bearbeiter der Berberitze bezeichnend, daß dieselben in diesem Material keine quaternären Phenolbasen auffanden, obwohl dieselben reichlich vorhanden sind und bei der Abscheidung des Berberins dasselbe zumeist begleiten dürften. Alle Bestimmungsmethoden des Berberins, die auf diesen Umstand nicht Rücksicht nehmen, können keine verlässlichen Berberinwerte liefern.“

Bei der Untersuchung der quartären Phenolbasen erwies sich eine Trennung derselben in Form der quartären Salze als unmöglich. Sie wurde aber erreicht, als diese Stoffe zu den tertiären Tetrahydrobasen reduziert wurden. Durch Umlösen der Rohbasen aus Methylalkohol wurden beträchtliche Mengen von Tetrahydro-Jatrorrhizin gewonnen. Somit besteht der Hauptteil der quaternären Phenolbasen der Berberitze aus Jatrorrhizin. Durch sorgfältiges Verarbeiten der Mutterlaugen wurden noch Columbamin und Berberrubin als Tetrahydroverbindungen nachgewiesen. Berberrubin (s. S. 581) ist damit zum ersten Male natürlich gefunden worden. Ein Basenrest widerstand der weiteren Trennung und dürfte nach der Ansicht von Späth und Polgar Verbindungen enthalten, die an Stelle von Methoxylgruppen Hydroxylreste besitzen.

Wahrscheinlich ist die Art der Begleitbasen und ihr Mengenverhältnis je nach der Provenienz der Wurzelrinden, nach Jahreszeit, Standort usw. etwas verschieden. In allen Rinden konnten die genannten Forscher aber beträchtliche Mengen Jatrorrhizin neben Berberin nachweisen.

Oxyacanthin¹ wurde schon 1836 von Pölex gewonnen, dürfte im reinen Zustand erst von Hesse 1886 dargestellt worden sein. Nach Pommerehne² sollte ihm die Formel $C_{19}H_{21}NO_3$ zukommen, die aber nach Späth und Kolbe³ in $C_{37}H_{40}N_2O_6$ zu ändern ist. Oxyacanthin ist verschiedentlich untersucht worden. Eine Aufklärung seines Chismus brachten aber erst die Arbeiten von Späth und dessen Mitarbeitern⁴, sowie jene von v. Bruchhausen und Schultze.⁵

Die Gewinnung des Alkaloids geschieht nach Späth und Kolbe aus alkoholischen Extrakten der Wurzelrinde (s. oben), aus welchen man

1) Als Oxyacanthin wurde in Frankreich auch ein stickstofffreier Bitterstoff des Weißdorns (*Crataegus oxyacantha*, Rosaceae) bezeichnet. Dieser wäre besser Crataegin zu nennen. Das Alkaloid des Sauerdorns (*Berberis vulgaris*) wurde nach dem französischen Namen der Berberitze „Vinétier“ auch Vinetin genannt.

2) H. Pommerehne, Arch. d. Pharm. **233**. 127 (1895).

3) E. Späth und A. Kolbe, Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 2280 (1925) — s. a. J. Gadamer und F. v. Bruchhausen, Arch. d. Pharm. **264**. 193 (1926).

4) E. Späth und J. Pökl, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 2251 (1929).

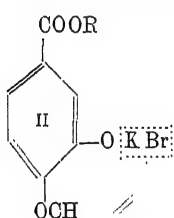
5) F. v. Bruchhausen u. H. Schultze, Arch. d. Pharm. **267**. 617 (1929), kommen zu fast den gleichen Resultaten wie Späth. Aus phylogenetischen Gründen ziehen sie die andere Stellung des Brückensauerstoffs zwischen den Isochinolinkernen vor.

Berberin und seine Begleiter mit Soda nach entsprechender Vorbehandlung fällte. Äther nimmt nur die tertiären Basen auf. Die Reinigung des Oxyacanthins erfolgt über das schwerlösliche Bromhydrat und Sulfat.

Oxyacanthin kristallisiert aus Alkohol in Nadeln. F. 216—217°. Rechtsdrehend. Das Chlorhydrat schmilzt wasserfrei bei 270—271° und zeigt $[\alpha]_D = +188,5^\circ$. Oxyacanthin wurde auch in anderen Berberisarten gefunden.¹

Oxyacanthin enthält 3 OCH_3 -Gruppen, eine phenolische Hydroxylgruppe, während die beiden restlichen Sauerstoffatome ätherartig gebunden sind. Der Abbau nach Emde verläuft glatt und liefert in 2 Stufen Trimethylamin und die Verbindung $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_6$, F. 124—125°. Es konnte geschlossen werden, daß die beiden Stickstoffatome in Form von NCH_3 -Gruppen in monocyclischen Ringsystemen, offenbar Isochinolinringen, auftreten (Späth und Kolbe).

Oxyacanthin liefert bei der Alkalischemelze p-Oxybenzoesäure, die Oxydation des Alkaloids oder seines Methyläthers aber keine Anissäure, so daß auf das Vorkommen einer ätherartigen Bindung des betreffenden Komplexes geschlossen wurde. Eine nähere Bestimmung dieses Komplexes erlaubte die Oxydation einer beim Abbau nach Hofmann erhaltenen ungesättigten Base. Dieses Oxydationsprodukt wurde mit Diazomethan methyliert und die gebildeten Ester im Hochvakuum durch Destillation getrennt. Einer dieser Ester der Zusammensetzung $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$ wurde verseift und es blieb eine ein Methoxyl enthaltende Dicarbonsäure zurück, der Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$. Die in Betracht kommenden Konstitutionsformeln wurden durch die Synthese der betreffenden Verbindungen entschieden.

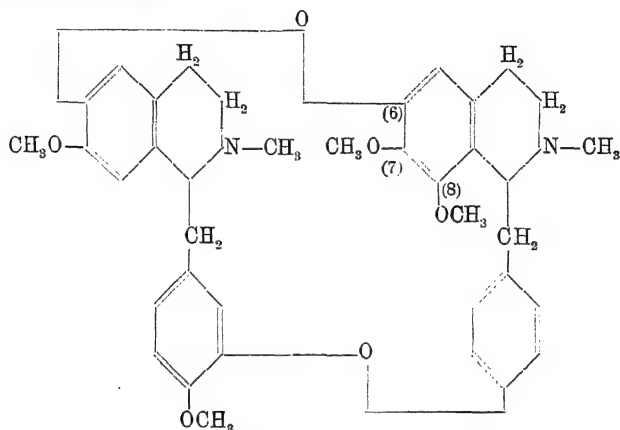


Die durch den Abbau gewonnene Dicarbonsäure erwies sich als Dimethylester identisch mit dem Produkt, das beim Erhitzen von p-Brombenzoesäure-methylester (I) mit dem Kaliumsalz des Iovanillinsäure-methylesters (II) in Gegenwart von Kupfer und Kupferacetat erhalten wurde. Der im Oxyacanthin auftretende Komplex entspricht also dieser Formulierung, nur sind an Stelle der COOH -Gruppen CH_2 -Gruppen zu setzen.

Bei der Einwirkung von Säurechloriden auf Oxyacanthin entstehen wie bei anderen Tetrahydro-Isochinolin, als welche auch die tertiären Berberis-Alkaloide vermutet werden durften, unter Ringöffnung nichtbasische am Stickstoff acylierte Verbindungen (Gadamer und v. Bruchhausen). In der ersten Stufe des Hofmannschen Abbaus entstand eine Base ohne asymmetrisches Kohlenstoffatom. Die 4 Sauerstoffatome, die nicht in dem oben formulierten

1) C. Rüdel, Dissertat. Marburg 1891. — Arch. d. Pharm. 229. 631 (1891). — Pommerehne (l. c.).

Komplex des Oxyacanthins Platz finden, müssen auf die beiden Isochinolinkerne verteilt werden. Eines muß ätherartig gebunden sein, die 3 übrigen OCH_3 -Gruppen entsprechen, da gezeigt werden konnte, daß die freie Phenolgruppe dem obigen Komplex angehört. Unterwirft man nämlich das äthylierte Oxyacanthin dem Abbau nach Hofmann und oxydiert das Zwischenprodukt, so erhält man den Äthyläther jener oben formulierten Dicarbonsäure.



Auf Grund solcher Feststellungen nehmen Späth und Pikl die obenstehende vorläufige Konstitutionsformel an. Dabei ist der untere Teil durch die beschriebenen Reaktionen sichergestellt. Es spricht auch alles dafür, daß die Verbindung durch die Methylengruppen so erfolgt, daß Benzylisochinolinderivate entstehen, die jenen der Papaverin-, Berberin-Gruppe usw. analog sind. Auch die Verteilung der Methoxylgruppen und des ätherartigen Brückensauerstoff dürfte aus Analogiegründen erfolgt sein, sieht man doch ähnliche Stellungen in dem in der gleichen Pflanze auftretenden Jatrorrhizin, OH in Stellung 6, OCH_3 in Stellung 7, (die dritte OCH_3 -Gruppe in 8 wie etwa im Narcotin). Die Lage dieser Reste ist aber noch zu beweisen.

Eine therapeutische Anwendung hat das Oxyacanthin nicht gefunden. Es könnte vielleicht als Tonikum oder Fiebermittel in Frage kommen, soll auch als Ersatzmittel des Chinins bei Wechselfieber gebraucht worden sein, doch scheint nicht sichergestellt zu sein, ob es sich nicht um den Bitterstoff von Crataegus handelte. Pharmakologisch wurde das Alkaloid von Schroff (1873) und von Curci (1883) geprüft. Es hat einen unangenehm bitteren Geschmack, erzeugt Aufstoßen, Salivation und in Dosen von 0,5 g Magenschmerzen. Kaninchen sterben nach Injektion von 0,1 bis 0,2 g. Erst wird die Atmung geschädigt, dann tritt Muskelzittern, klonische Krämpfe und Atmungsstillstand auf. Erzeugt auch Mydriasis und Hervortreten des Augapfels. Ganz ähnliche Erscheinungen wurden bei der Vergiftung des Hundes konstatiert.¹

1) Siehe E. Merck, Jahresber. 1916. S. 175.

Berbamin wurde 1886 von Hesse aus der Berberitzenwurzel gewonnen. Es kristallisiert mit 2 Molek. Wasser und schmilzt wasserfrei bei 156°. Es soll dem Oxyacanthin sehr nahe verwandt sein; dementsprechend dürfte die Formel von Hesse, $C_{18}H_{19}NO_3$, eine entsprechende Richtigstellung erfahren.

Coptisin, $C_{19}H_{17}NO_5$, wurde von Kitasato¹ beschrieben. Es ist neben reichlichen Mengen Berberin in der Wurzel von *Coptis japonica* enthalten, die in Japan und China als Stomachicum benutzt wird. Ein toxisches Alkaloid Coptin, das aber nicht näher beschrieben wurde, fand bereits 1873 Groß in der in Nordamerika officinellen Wurzel von *Coptis trifolia* (*Helleborus trif.*, *Ranunculac.*) und in der in Indien als Heilmittel benutzte Coptis Teeta. Diese Wurzeln sind sehr berberinreich (ca. 8%).

Coptisin kristallisiert in gelben, wenig löslichen Aggregaten. Die Tetrahydroverbindung bildet Nadeln F. 219°.

Kitasato erkannte, daß Coptisin Bis-Methylendioxy-protoberberin sei (Konstitutionsbild s. S. 585). Die Oxydation mit alkalischer Permanganatlösung führte zu Hydrastsäure; Abspaltung der Dioxymethylengruppen nach dem Vorbilde von Späth, Methylierung der entstandenen unbeständigen Phenolbase und Reduktion führte zum Tetrahydro-Palmatin. Die Synthese des Coptisins führten Späth und Posega² aus, indem sie vom synthetisch hergestellten Palmatin ausgingen, bzw. dessen Tetrahydroverbindung, die entmethyliert, dann methyleniert wurde; so wurde Tetrahydrocoptisin gewonnen, das mit Jod zu Coptisin oxydiert werden kann. Die Synthese gelang auch vom Protopin aus, das zur Carbinolbase reduziert wurde, deren salzsaures Salz im Hochvakuum destilliert Tetrahydrocoptisin lieferte.³

Ein weiteres Nebenalkaloid von *Coptis japonica* fand Kitasato⁴ im Worenin⁵, $C_{20}H_{17}NO_5$, dem offenbar die umstehende Konstitutionsformel zukommt.

Zur Isolierung und Trennung von Berberin nach der Abscheidung des Coptisins wurden durch Reduktion die Tetrahydroverbindungen dargestellt. Tetrahydroworenin bildet Nadeln, F. 212—213°. Enthält nur Methylendioxygruppen, kein N-Methyl, kein Methoxyl, mußte daher schon als das nächst höhere Homologe des Coptisins erscheinen. Zu entscheiden

1) Z. Kitasato, Proc. Imp. Acad. Tokyo **2**, 124 (1926). — Chem. Zentralbl. **1926** II. 2727.

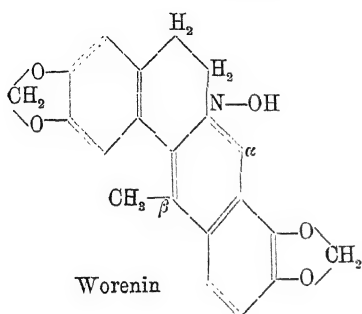
2) E. Späth u. R. Posega, Ber. d. d. chem. Ges. **62**, 1029 (1929).

3) Tetrahydrocoptisin war auch schon unter der Bezeichnung 2, 3, 9, 10-Bis-(methylendioxy)-tetrahydro-protoberberin von R. D. Haworth und W. H. Perkin, synthetisiert worden [Journ. Chem. Soc. **129**, 1769 (1926)].

4) Z. Kitasato, Journ. pharm. Soc. Japan **1927**, No. 542, S. 48. — Acta phytochim. **3**, 175. — Chem. Zentralbl. **1927** II. 264, 1964.

5) Nach der japanischen Bezeichnung der Droge benannt.

war die Stellung der Methylgruppe. Die Wahrscheinlichkeit sprach für die β -Stellung (wie bei den Alkaloiden der Corydalingruppe). Daß die α -Stellung nicht in Frage kommt, zeigte Kitasato durch Überführen von Coptisin in α -Methyltetrahydrocoptisin nach Freund (durch „Grignardierung“ des Coptisins und nachträgliche Reduktion). Die so erhaltene Verbindung erwies sich von Tetrahydroworenin verschieden. Durch Oxydation mit Jod in alkoholischer Lösung geht Tetrahydroworenin in das in gelben Kristallen sich ausscheidende Woreniniumjodid über; das Chlorid bildet aus Alkohol orangegelbe Prismen, F. 295° (unter Zersetzung).



Corydalisalkaloide. — Corydalin

Ein Gegenstück zum alkaloidreichen Opium bildet die früher officinelle knollige, hohle Wurzel des Lerchensporns (Hohlwurz, *Corydalis cava*¹, *Fumariaceae*). Sie enthält bis 6% und mehr Alkaloide, von denen bisher 15 gut charakterisiert werden konnten. Vorherrschend ist das Corydalin, welches 1826 von Wackenroder, offenbar mit Nebenbasen verunreinigt, erhalten worden ist. Gegenüber dem hohen wissenschaftlichen Interesse, welches die Aufklärung der Konstitution dieser Alkaloide und ihres Zusammenhangs mit den Alkaloiden des Opiums, der Hydrastis, der Columbowurzel und verschiedener *Papaveraceen* erweckt, war das Interesse an den pharmakologischen Eigenschaften dieser Alkaloide verhältnismäßig gering.² Der mittelalterliche Gebrauch der Wurzel soll auch nur daher rühren, daß man sie für die Osterluzei (*Aristolochia*) der Alten hielt. Diesen Irrtum berichtigte schon L. Fuchs (†1565). Gleiche oder ähnliche Alkaloide kommen auch in verwandten Arten vor, so bei *Corydalis fabacea*, *C. solida*, *C. Vernyi*, *C. ambigua*, *C. decumbens* (s. a. unter Alkaloide anderer Corydalisarten).

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Auffindung, Zusammensetzung und Zusammengehörigkeit der Corydalisalkaloide.

Man kann also 3 oder 4 Gruppen von Alkaloiden unterscheiden: Gruppe 1 und 2, Hauptrepräsentant das Corydalin, schwache Basen vom Typus der Tetrahydroberberine. Mit alkoholischer Jodlösung gehen sie in berberinartige Basen über. Das Dehydrocorydalin ist bereits eine Ammoniumbase und vom Palmatin nur durch den Mehrgehalt einer CH_3 -Gruppe unterschieden. Dieses plus an CH_3 findet man bei den

1) Synonyma: *Corydalis tuberosa*, *C. bulbosa*, *Bulbocapnus cavus*.

2) Ein therapeutisch interessantes Alkaloid ist neuerdings das Bulbocapnin geworden.

4 Alkaloiden Corydalin, Dehydrocorydalin, Corybulbin und Isocorybulbin. Die weiteren Basen, Gruppe 2, sind mehr oder weniger vollkommen methylierte Derivate des 2, 3, 9, 10-Tetraoxy-tetrahydroprotoberberins.

Alkaloid	Entdecker	Jahr	Zusammensetzung	
Corydalin	Wackenroder	1826	$C_{32} H_{27} NO_4$	Corydalin-Gruppe
Dehydrocorydalin . .	E. Schmidt, Makoshi	1908	$C_{32} H_{25} NO_5$	
Corybulbin	M. Freund u. Josephi	1893	$C_{21} H_{25} NO_4$	
Isocorybulbin . . .	J. Gadamer	1902	$C_{21} H_{25} NO_4$	
Corypalmin	E. Späth, E. Mosettig u. O. Tröthandl	1923	$C_{20} H_{28} NO_4$	Tetrahydro-Berberin-Gruppe
Tetrahydropalmatin .			$C_{31} H_{25} NO_4$	
Tetrahydrocolumbamin	J. Gadamer, E. Späth u. E. Mosettig, F.K. Knörck	1927	$C_{20} H_{23} NO_4$	
2, 9-Dioxy-3, 10-dimethoxy-tetrahydroprotoberberin			$C_{19} H_{21} NO_4$	
Bulbocapnin	M. Freund u. Josephi	1893	$C_{19} H_{19} NO_4$	Bulbocapnin-(Aporphin-)Gruppe
Corytuberin	J. Dobbie u. A. Lauder	1893	$C_{19} H_{21} NO_4$	
Corydin	Merck	1892	$C_{20} H_{29} NO_4$	
Protopin	Makoshi	1908	$C_{20} H_{19} NO_5$	Protopin-(Cryptopin-)Gruppe
Corycavin	Freund u. Josephi	1893	$C_{21} H_{21} NO_5$	
Corycavamin	J. Gadamer	1902	$C_{21} H_{21} NO_5$	
Corycavidin	J. Gadamer	1911	$C_{22} H_{25} NO_5$	

Die Gruppe des Corycavins, die noch das isomere Corycavamin, das Corycavidin und Protopin umfaßt, bilden mittelstarke Basen, denen das Cryptopin-Skelett (s. S. 538) zugrunde liegt.

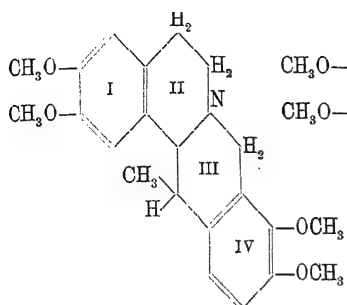
Die Gruppe des Bulbocapnins schließlich umfaßt die relativ stärksten Basen, nämlich Bulbocapnin, Corytuberin und Corydin. Chemisch gehören sie ihrem Ringsystem nach der Apomorphinreihe (Aporphin s. S. 508) an.

In der folgenden Übersicht sind die Konstitutionsformeln der genannten Corydalisalkaloide angegeben, ferner jene der ebenfalls der Aporphingruppe angehörenden Alkaloide Dicentrin (Fumariaceen wie Corydalis), Glaucin (Papaveraceen), Boldin (Monimiaceen), Domesticin (Berberidaceen), Laurotetanin (Lauraceen).

Die Gewinnung und Trennung der Corydalisalkaloide¹ macht sich die ungleiche Basizität zunutze. Bemerkenswert ist, daß das auch pharmakologisch sich etwas anders verhaltende Corytuberin die einzige Corydalisbase ist, die aus ammoniakalischer Lösung sich von Äther nicht aufnehmen läßt.

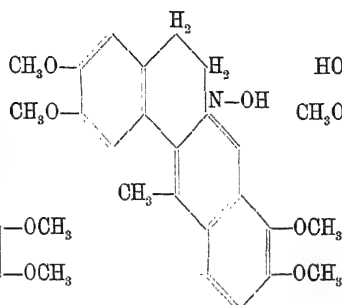
1) J. Gadamer, H. Ziegenbein u. H. Wagner, Arch. d. Pharm. **240**. 19 (1902).

Konstitutionsbilder der Corydalis-Alkaloide und verwandter Basen

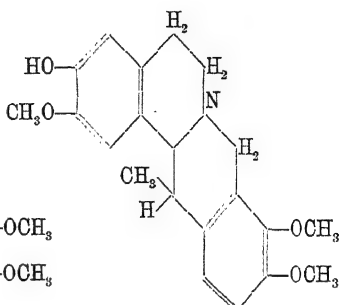


Corydalin nach

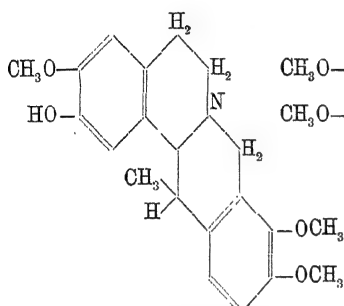
J. Gadamer u. Fr. v. Bruchhausen 1921



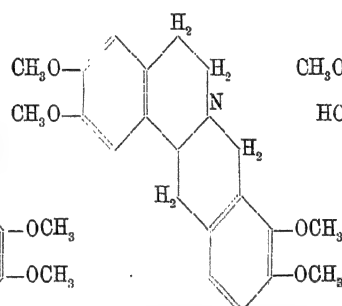
Dehydrocorydalin



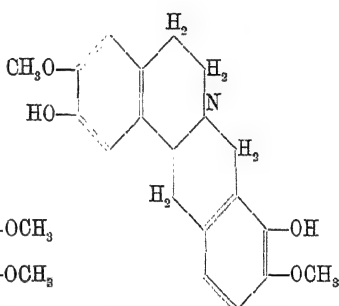
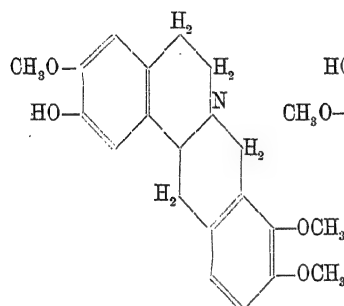
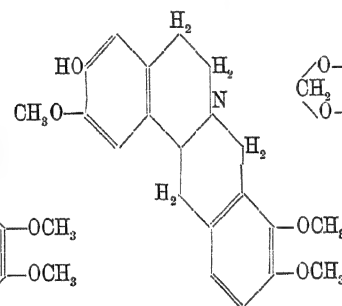
Corybulbin



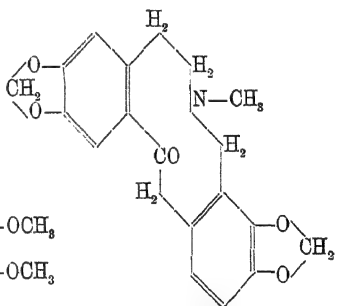
Isocorybulbin



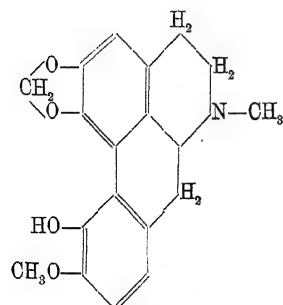
Tetrahydro-Palmatin

2, 9-dioxy-3, 10-dimethoxy-
tetrahydroprotoberberinTetrahydro-Columbamin
(Isocorypalmin)

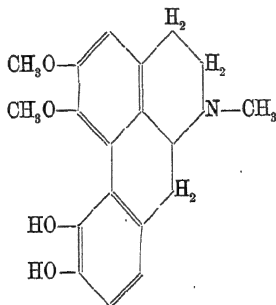
Corypalmin



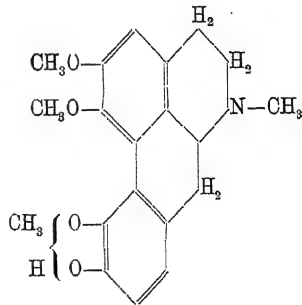
Protopin



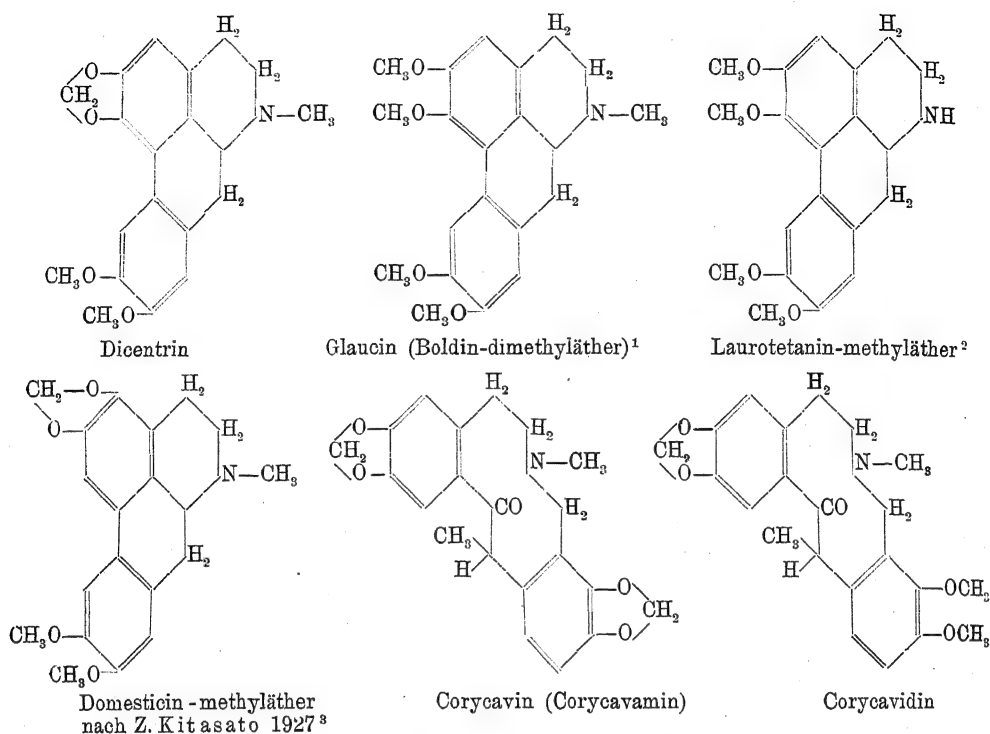
Bulbocapnin



Corytuberin



Corydin (u. Isocorydin)



Entsprechend ihrer geringen praktischen Bedeutung ist die analytische Chemie der Corydalisalkaloide wenig ausgebildet.⁴

Physikalische Eigenschaften. Corydalin, $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, kristallisiert aus Alkohol in sechsseitigen Prismen, die bei $134\text{--}135^\circ$ schmelzen. Unlöslich in Wasser, löslich in warmem Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol. Rechtsdrehend.⁵ Die Salze kristallisieren gut. An der Luft oxydiert es sich zur gelb gefärbten Ammoniumbase, Dehydrocorydalin, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, die das Corydalin in den Corydalisarten begleitet. F. $112\text{--}113^\circ$. Mit Aceton und Chloroform gibt es gleich dem Berberin gut kristallisierende Verbindungen. Reagiert alkalisch.

1) Die Stellung der beiden freien Hydroxylgruppen im Boldin ist noch unsicher.
2) Die Stellung der freien Hydroxylgruppe im unteren Benzolkern des Laurotetanins ist noch unsicher.

3) Die Stellung der freien Hydroxylgruppe und wohl auch der CH_2O_2 -Gruppe im Domesticin ist noch unsicher.

4) Über mikrochemische Versuche der Bestimmung der Lokalisation s. E. Heinrich, Ber. d. botan. Ges. 5. 233 (1887). — W. Zopf, ebd. 9. 115 (1891).

5) Das Corydalin enthält 2 asymmetrische Kohlenstoffatome, kann daher auch in 2 racemischen Formen erhalten werden. Es gelang nicht, das racemische Corydalin in die optischen Antipoden zu spalten, doch konnten J. Gadamer u. W. Klee, Arch. d. Pharm. 254. 295 (1916) wenigstens die Corydalinsulfosäure mittels der Brucinsalze in die optisch aktiven Komponenten zerlegen. Die andere, nicht dem natürlichen Alkaloid entsprechende Racemform, das Mesocorydalin schmilzt $158\text{--}159^\circ$, bzw. $163\text{--}164^\circ$ (Späth und Kruta).

Corybulbin, $C_{21}H_{25}NO_4$, farblose Nadeln, F. 237—238°. Fast unlöslich in Wasser und Äther, wenig löslich in Alkohol, leicht in Chloroform und Benzol; auch in Alkalien. Rechtsdrehend.

Isocorybulbin, $C_{21}H_{25}NO_4$, kristallisiert aus Alkohol in weißen, voluminösen, sehr lichtempfindlichen Blättchen vom Schmelzpunkt 179 bis 180°. Rechtsdrehend.

Corypalmin, $C_{20}H_{23}NO_4$, bildet winzige farblose Kristalle, F. 235°. Rechtsdrehend.

Tetrahydro-Palmatin, $C_{21}H_{25}NO_4$, an der Luft wenig beständige Kristalle F. 142° (aus Alkohol), die sich bald gelb färben. Rechtsdrehend. In den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich; das Chlorhydrat ist schwerer löslich in Wasser als das des Corydalins.

Tetrahydro-Columbamin, $C_{20}H_{23}NO_4$, F. 223° (240°). Gibt ähnliche Farbenreaktionen wie Corybulbin; könnte auch als Isocorypalmin bezeichnet werden.

2,9-Dioxy-3,10-dimethoxy-tetrahydro-protuberberin, $C_{19}H_{21}NO_4$, F. 195°. Färbt sich am Licht bald rötlich. Bildet ein schwer lösliches salzsaures Salz.

Bulbocapnin, $C_{19}H_{19}NO_4$, rhombische Nadeln aus Alkohol, F. 199°. Rechtsdrehend. In Wasser unlöslich, löslich in Chloroform, in Alkalien mit grüner Farbe.

Corytuberin, $C_{19}H_{21}NO_4$, seidenglänzende Nadeln oder Blättchen, die sich an der Luft rasch grau färben. F. 244°. Rechtsdrehend. Löslich in viel heißem Wasser und Alkohol. Wenig löslich in Chloroform, unlöslich in Äther (s. oben), leicht in Alkalien unter Dunkelfärbung.

Corydin, $C_{20}H_{23}NO_4$, kristallisiert aus Äther oder Alkohol, F. 129°. Rechtsdrehend. Leicht löslich in Alkohol und Chloroform.

Protopin, $C_{20}H_{19}NO_5$, Eigenschaften s. S. 495.

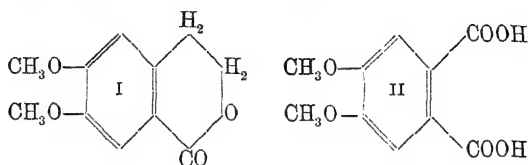
Corycavin, $C_{21}H_{21}NO_5$ und Corycavamin sind isomer gefunden worden.¹ Corycavamin ist optisch aktiv; es schmilzt bei 149°, wird beim weiteren Erhitzen wieder fest, indem es in das optisch inaktive Corycavin, F. 216—217° übergeht.

Corycavidin, $C_{22}H_{25}NO_5$, kristallisiert mit einem Molekül Kristallchloroform. F. 212°. Optisch aktiv; geht beim Schmelzen in die inaktive Form über, deren Schmelzpunkt bei 193° gefunden wurde.

Konstitution und Synthesen. Corydalin erwies sich als eine tertiäre Base mit 4 Methoxygruppen, die sich sowohl durch die direkte Bestimmung, wie durch den Abbau seiner Oxydationsprodukte zu Derivaten der Veratrumsäure nachweisen ließen. Mit alkoholischer Jodlösung entsteht das schon genannte berberinähnliche Dehydrocorydalin; bei der eingreifenderen Oxydation mit Permanganat entsteht Hemipinsäure (Formel

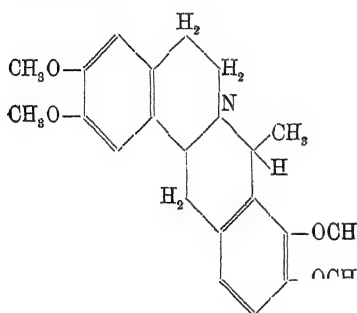
1) J. Gadamer u. F. v. Bruchhausen, Arch. d. Pharm. 260. 97 (1922).
Winterstein-Trier, Alkaloide. 2. Aufl.

s. S. 525) und Corydaldin (Formel s. S. 587). Corydaldin entspricht dem Noroxyhydrastinin. Mit salpetriger Säure und Lauge kann wie bei diesem der Stickstoff entfernt werden und so entsteht o-Oxyäthylveratrumssäure-Lakton (I), das bei weiterer Oxydation die aus Isochinolinderivaten oft gebildete Metahemipinsäure (II) liefert. Die Hemipinsäure ist das Produkt der Oxydation des „unteren“ Benzolrings.



Bei der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure entsteht erst Dehydrocorydalin, dann Corydinsäure $C_{18}H_{17}NO_6$, und Methylpyridintricarbonsäure, $C_9H_7NO_6$.¹ Die Corydinsäure gibt bei der weiteren Oxydation mit Permanganat Corydylsäure, $C_{17}H_{15}NO_8$, Metahemipinsäure und wieder Methylpyridintricarbonsäure; die Corydylsäure endlich kann zu Metahemipinsäure und Methylpyridintricarbonsäure durch Permanganat abgebaut werden. Die Erkennung der Konstitution dieser stickstoffhaltigen Säuren hätte schließlich zu jener des Corydalins führen müssen.

Was zunächst die Methylpyridintricarbonsäure betrifft, so läßt sich aus deren weiteren Oxydation mit Permanganat zu 2,3,4,6-Pyridintetracarbonsäure der Ort der Methylgruppe nicht erschließen. Diese Methylgruppe, die das charakteristische Merkmal der Corydalingruppe gegenüber den Alkaloiden der Berberingruppe darstellt, wurde früher benachbart zum Stickstoff angenommen, daraus für Corydyl- und Corydinsäure entsprechende Konstitutionsformeln entwickelt, die schließlich zu neben-



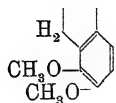
stehendem Bild für das Corydalinmolekül führten. Versuche, diese Verbindung zu synthetisieren, ließen aber zu Isomeren des Corydalins gelangen. Pictet und Malinowski² kondensierten Tetrahydropapaverin mit Acetal und erhielten die von ihnen Coralydin genannte Verbindung. Später stellte sich heraus, daß die Gewinnung dieses Isomeren nicht etwa darauf zurückzuführen sei, weil die Kondensation des Acetals anders erfolgte (s. S. 580). Auch Späth und Lang³ kamen nicht zum natürlichen Corydalin, als sie Palmatinjodid

1) J. J. Dobbie u. F. Marsden, Journ. Chem. Soc. 71. 657 (1897). — J. J. Dobbie u. A. Lauder, 81. 152 (1902).

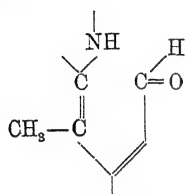
2) A. Pictet u. St. Malinowski, Ber. d. d. chem. Ges. 46. 2688 (1913).

3) E. Späth u. N. Lang, ebd. 54. 3074 (1921).

nach Grignard behandelten und dann durch Reduktion ein α -Methyl-tetrahydro-palmatin gewannen. Auch die Verbindung mit den Methoxylgruppen in jener Stellung, die später als richtig erkannt wurde, ließ sich durch die Synthese als von Corydalin verschieden feststellen.¹



Als nun Gadamer und v. Bruchhausen² das Dehydrocorydalin der Cannizzaroschen Reaktion unterwerfen konnten, wie es früher schon mit dem Berberin (als Berberinal s. S. 578) gelungen war, wurde es klar, daß die Methylgruppe des Pyridinrings die andere, entgegengesetzte Stellung einnehmen müsse, denn sonst hätte die desmotrope

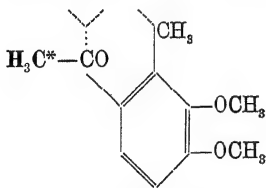


Aldehydform des
Dehydrocorydalins

Form des Dehydrocorydalins nur ein Keton sein können, das diese Umlagerung in Oxy-³ und Dihydro-Dehydrocorydalin nicht hätte geben können.

Durch die Synthese des racemischen Corydalins konnte die so gewonnene Erkenntnis nun bestätigt werden. Zu diesem Ende ging v. Bruchhausen⁴ vom Palmatin aus, bzw. von dessen Acetonverbindung, die bei der Methylierung die Methylgruppe in der in obiger Formel angegebenen Stellung eintreten ließ. Dieser Reaktionsverlauf war nach den Erfahrungen von Freund und Speyer⁵ bei der Methylierung von Acetonberberin zu erwarten.

F. v. Bruchhausen und H. Stippler⁶ haben dann durch systematischen Abbau die Stellung der charakteristischen Methylgruppe nochmals festgelegt. Corydalin wurde nämlich am Stickstoff methyliert und durch Erhitzen mit methylalkoholischem Kali in des-N-Methylcorydalin umgewandelt, eine inaktive Base mit dem zum weiteren Abbau besser geeigneten Zehnring der Cryptopinreihe. Die Aufspaltung nach Perkin und Oxydation führte zu Methylveratrumsäure und Methylacetoveratron, das eindeutig die Lage der ursprünglichen CH_3^* -Gruppe erkennen läßt.



Die Synthese der racemischen Corydaline ist neuerdings auch von E. Späth und E. Kruta durchgeführt worden. Sie gingen vom Papaverin (I) aus, das mit Formaldehyd in Methylenpapaverin (II) übergeführt wurde. Elektrolytische Reduktion gibt Methyltetrahydropapaverin (III). Durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure wird

1) E. Späth u. E. Mosettig, *Annal. d. Chem.* **433**, 138 (1923).

2) J. Gadamer u. F. v. Bruchhausen, *Arch. d. Pharm.* **259**, 245 (1921).

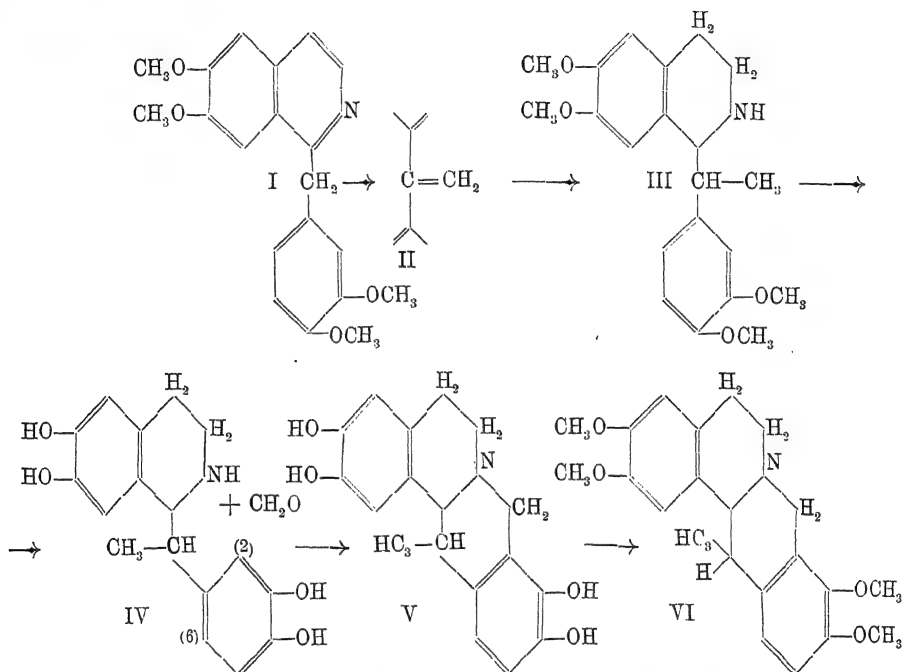
3) Über die Synthese des Oxydehydrocorydalins s. J. B. Koepfli u. W. H. Perkin, *Journ. Chem. Soc.* **133**, 2989 (1928).

4) F. v. Bruchhausen, *Arch. d. Pharm.* **261**, 28 (1923).

5) M. Freund und E. Speyer, *Annal. d. Chem.* **397**, 1 (1913). — **409**, 188 (1915).

6) F. v. Bruchhausen u. H. Stippler, *Arch. d. Pharm.* **265**, 164 (1927).

diese Verbindung an den Methoxylgruppen verseift und das so erhaltene Polyphenol (IV) mit Formaldehyd kondensiert. Da nach früheren Beobachtungen von Späth und Kruta (s. S. 581) bei den nichtmethylierten Verbindungen diese Kondensation auch in Stellung 2 stattfindet, so konnten Verbindungen (V) erhalten werden, die nach Methylierung mit Diazomethan Corydalin (VI) lieferten. Die Umwandlung von Papaverin in Corydalin läßt sich demnach durch folgende Strukturbilder ver-sinnbildlichen¹:



Die Isolierung des Mesocorydalins und mehr noch des rac. Corydalins aus dem Reaktionsprodukt, das offenbar noch andere Kondensationsprodukte enthielt, bereitete große Schwierigkeiten.

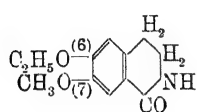
Das Dehydrocorydalin kann aus Corydalin außer durch alkoholische Jodlösung auch durch Oxydation mit Mercuriacetat erhalten werden. Durch Reduktion wird es in Corydalin zurückverwandelt; daneben entsteht die isomere Base, Mesocorydalin, die in die beiden aktiven Komponenten gespalten werden konnte.

Corybulbin ist dadurch als dem Corydalin sehr nahe verwandt erkannt worden, weil es mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure das gleiche Phenol wie Corydalin liefert, durch Methylierung andererseits in Corydalin übergeführt werden kann. Es wurden drei Methoxylgruppen und eine freie Hydroxylgruppe nachgewiesen. Fraglich konnte also nur die

1) E. Späth u. E. Kruta, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 1024 (1929).

Stellung der Phenolgruppe sein. Das isomere Isocorybulbin kann sich vom Corybulbin nur durch die ungleiche Lage dieser phenolischen Hydroxylgruppe unterscheiden, da es sich durch Verseifung (Entmethylierung) ebenfalls zum gleichen Polyphenol wie Corybulbin und Corydalin überführen läßt, dem Corybulbin übrigens auch ganz analog reagiert.

Die Stellung der Phenolgruppe ermittelten E. Späth und Dobrowsky¹ nach der schon für Jatrorrhizin und Columbamin (S. 587) angegebenen Methode. Die Alkaloide wurden mit Diazoäthan äthylirt, mit Permanganat oxydiert und die Oxydationsprodukte mit synthetisch erhaltenen Verbindungen von genau bekannter Konstitution verglichen. Bei vorsichtiger Oxydation gab der Corybulbin-äthyläther nebenstehende



Verbindung. Im Corybulbin muß daher die Phenolgruppe in 6 stehen; Isocorybulbin lieferte den analogen 7-Äthyläther, seine Phenolgruppe hat daher die Stellung 7 (s. Konstitutionsbilder S. 595).

Späth und Holter² konnten durch partielle Hydrolyse von Corydalin mit Salzsäure dieses zu Corybulbin und Isocorybulbin abbauen, wodurch auch diese Alkaloide als synthetisch erhalten gelten können.

Die Konstitution beider Alkaloide wurde durch Abbaureaktionen auch von Gadamer und v. Bruchhausen³ bestätigt.

Das Corypalmin erwies sich identisch mit d-Tetrahydro-jatrorrhizin. Es konnte erhalten werden⁴ aus d-Tetrahydroberberin, Abspalten der Methylendioxygruppe mit Phloroglucin und Schwefelsäure und partieller Methylierung, wobei wahrscheinlich auch das später⁵ ebenfalls in Corydalisknollen gefundene d-Tetrahydro-columbamin gleichzeitig entsteht. Dieses Tetrahydro-columbamin konnte nach dem eben beschriebenen Verfahren von Späth und Mosettig künstlich aus d-Canadin erhalten werden. Das 2, 9-Dioxy-3, 10-dimethoxytetrahydroprotoberberin konnte vorläufig noch nicht synthetisch gewonnen werden. d-Tetrahydro-palmatin dagegen wurde von Späth und Mosettig⁶ schon früher in analoger Weise wie oben angedeutet erhalten: Tetrahydroberberin wurde

1) E. Späth u. A. Dobrowsky, Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 1274 (1925).

2) E. Späth u. H. Holter, ebd. **59**. 2800 (1926).

3) F. v. Bruchhausen und K. Saway, Arch. d. Pharm. **263**. 602 (1925). — J. Gadamer u. K. Saway, ebd. **264**. 401 (1926). — F. v. Bruchhausen u. H. Stippler, ebd. **265**. 164 (1927).

4) E. Späth u. E. Mosettig, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 384 (1927).

5) J. Gadamer, E. Späth u. E. Mosettig, Arch. d. Pharm. **265**. 675 (1927). — Das d-Tetrahydro-columbamin und die 2, 9-Dioxy-3, 10-dimethoxyverbindung sind von F. K. Knörck, Dissertat. Marburg 1926, aufgefunden, von Späth und Mitarbeitern in ihrer Konstitution erkannt worden.

6) E. Späth u. E. Mosettig, Ber. d. d. chem. Ges. **59**. 1496 (1926).

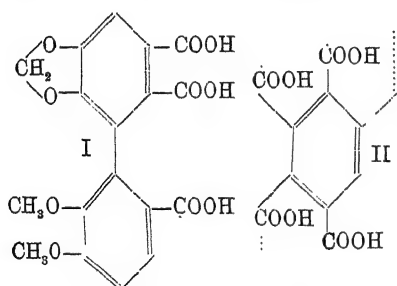
in die optischen Antipoden gespalten, die d-Form (d-Canadin) der CH_2O_2 -Gruppe entkleidet und die entstandene Verbindung methyliert.

Bulbocapnin, der Hauptrepräsentant der Apomorphin-(Aporphin-) Gruppe unter den Corydalisalkaloiden, ist gleichzeitig in Form des Methyläthers von Gulland und Haworth und von Späth und Hromatka (Literat. zitiert S. 523) synthetisch erhalten worden. Die Konstitutionsformel wurde schon von Gadamer und Kuntze¹ richtig ermittelt; sie konnte durch neue Abbauprobversuche bestätigt werden.²

Der Hofmannsche Abbau liefert Trimethylamin und 3, 4-Dimethoxy-5, 6-methylenedioxy-8-vinyl-phenanthren, das durch Zinkstaubdestillation in das schon von Pschorr erhaltene 8-Äthylphenanthren übergeht.

Die Synthesen des Methyläthers des Bulbocapnins und des Dimethyläthers des Corytuberins sind im wesentlichen in gleicher Weise durchgeführt worden, ganz analog den S. 523 beschriebenen. Das Ausgangsmaterial für den Bulbocapninäther bildete dementsprechend das 2-Nitrohomoveratroyl-homopiperonylamid. Die Äther beider synthetischer Alkaloide konnten auch mittels Weinsäure in die optischen Antipoden gespalten und somit mit den Äthern aus den natürlichen Alkaloiden verglichen und mit ihnen identifiziert werden.

Bei der Oxydation des Bulbocapninäthers mit Permanganat wurde neben Hemipinsäure die Tricarbonsäure von nebenstehender Konstitutionsformel (I) erhalten.



Die Oxydation des Jodmethylats der beim Abbau nach Emde aus Bulbocapnin gewonnenen Methinbase mit konz. Salpetersäure lieferte unter Zerstörung der Benzolkerne und des Pyridinrings Benzotetracarbonsäure (Mellophanic acid II).

Corytuberin besitzt zwei freie Phenolgruppen, und zwar in Stellung 3, 4, ähnelt sonst konstitutiv sehr dem Bulbocapnin. Es konnte von Gadamer ganz so wie dieses in 8-Äthylphenanthren übergeführt werden. Die vollständig methylierte Verbindung, also der d-Corytuberin-3, 4-dimethyläther ist ebenfalls von den englischen und den Wiener Alkaloidforschern³ synthetisiert worden, die die Formulierung nach

1) J. Gadamer u. F. Kuntze, Arch. d. Pharm. **249**. 598 (1911).

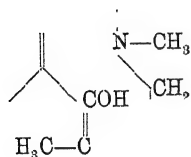
2) E. Späth, H. Holter u. R. Posega, Ber. d. d. chem. Ges. **61**. 322 (1928).

3) J. M. Gulland u. R. D. Haworth, Journ. Chem. Soc. **133**. 1834 (1928). — E. Späth u. O. Hromatka, Ber. d. d. chem. Ges. **61**. 1692 (1928).

Gadamer¹ bestätigten. Corytuberin hatte sich als Dimethyläther nicht identisch erwiesen mit dem Glaucin, das durch Synthese als 2, 3-Dimethyläther erkannt worden war; Gadamer schloß daraus auf die Stellung der Phenolgruppen in 3, 4.

Corydin hat sich ebenfalls durch den Abbau nach Hofmann als den beiden obigen Alkaloiden ganz nahe verwandt erwiesen. Corytuberin läßt sich durch Methylieren in zwei isomere Monomethyläther überführen, von denen der eine mit Corydin identisch ist. Es ist daher noch nicht ganz klar, welche der Phenolgruppen (3 oder 4) im natürlichen Alkaloid frei ist, wahrscheinlich in Stellung 3.

Corycavin enthält 2 Dioxymethylengruppen, eine N-CH₃-Gruppe und liefert bei der erschöpfenden Methylierung nach Hofmann schon in der 2. Stufe des Abbaus Trimethylamin; der Stickstoff ist also hier monocyclisch gebunden. Die Annahme Gäbels², daß hier ein dem Protopin nahe verwandtes Alkaloid vorliege, konnten Gadamer und v. Bruchhausen³ bestätigen. Corycavin ist ein Methylprotopin, das sich vom Protopin in gleicher Weise konstitutiv unterscheidet wie die Alkaloide der Corydalin-Gruppe von den Tetrahydro-Berberinen, also einzig durch das Plus einer CH₃-Gruppe an dem der CO-Gruppe benachbarten Kohlenstoffatom. Corycavin konnte ganz ähnlichen Umwandlungen unterworfen werden, wie sie von Perkin für Cryptopin und Protopin gezeigt wurden. Das Corycavin ist nach E. Späth und Holter⁴ die Racemform des Corycavamins, während v. Bruchhausen⁵ das Corycavin für die Enolform des Ketons Corycavamin hält. Gegen



Enolform

die Enolform spricht, daß sich im Corycavin nach Zerewetininow mit Magnesiummethyljodid keine freie Hydroxylgruppe nachweisen läßt. Die Oxydation des Corycavins ergab Hydrastsäure und die auch synthetisch erhaltene 3, 4-Methylenedioxybenzol-1, 2-dicarbonsäure. Späth und Holter vermochten Corycavin auch in ein Gemisch von d, l-Corydalin und d, l-Mesocorydalin überzuführen.

Das Corycavidin schließlich ist als Methyl-Alloccryptopin (s. S. 540) erkannt worden. Es unterscheidet sich vom Corycavamin durch die Gegenwart zweier Methoxylgruppen an Stelle der Methylenedioxygruppe

1) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **249**. 503, 641 (1911). — **253**. 266 (1915). — **259**. 135 (1921).

2) G. O. Gaebel, Arch. d. Pharm. **248**. 207 (1910). — Ein von Gaebel beschriebenes Corydalisalkaloid Pseudocorycavin (Arch. d. Pharm. **248**. 249, (1910) erwies sich als ein Gemisch von Corycavin und Corycavidin.

3) J. Gadamer u. F. v. Bruchhausen, ebd. **260**. 97 (1922).

4) E. Späth u. H. Holter, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 1891 (1927).

5) F. v. Bruchhausen, Arch. d. Pharm. **263**. 570 (1925).

im Benzolring. Den Konstitutionsbeweis erbrachte v. Bruchhausen (l. c.) durch Abbaureaktionen.

Pharmakologie und therapeutische Anwendung. Die Corydaliswurzel ist im Mittelalter als Heilmittel geschätzt gewesen. Sie wurde bei Lähmungen, Syphilis, Skrofulose, Hautkrankheiten, Malaria und anderem benutzt, später nur noch in der Tierheilkunde. Zur Zeit der Entdeckung der Alkaloide war sie völlig außer Gebrauch gekommen. Für die praktische Anwendung kämen die in größerer Menge vorhandenen Alkaloide Corydalin und Bulbocapnin in Frage. Pharmakologische Untersuchungen unternahmen Mode¹ und im Zusammenhange mit den Arbeiten Gadamers F. Peters.²

Nach Peters entsprechen die 3 chemischen Gruppen der Alkaloide auch pharmakologisch 3 verschiedenen Typen. Mit Ausnahme des Corytuberins bewirken alle beim Frosch morphinähnliche Narkose. Corydalin und die Alkaloide dieser Gruppe erzeugen Rückenmarkslähmung; Corydalin selbst bewirkt Schwächung der Herztätigkeit. Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen wurden durch Corydalin nur schwach narkotisiert.

Die Alkaloide der Corycavingruppe erregen vornehmlich motorische Zentren. Für den Frosch sind schon 5 mg tödlich; nach anfänglicher Betäubung treten Zuckungen auf. Das Herz wird noch stärker als durch Corydalin beeinflußt. Katzen reagieren mit Krämpfen, Tränen- und Speichelfluß, Blutdrucksenkung.

Das weitaus interessanteste Alkaloid ist das Bulbocapnin. Es ist neuerdings auch von Berggren³, Schaltenbrand⁴, Bourguignon und de Jong⁵ pharmakologisch geprüft worden. Bemerkenswert ist besonders die von Mode und Peters beobachtete, an Katalepsie erinnernde Aufhebung der Bewegungen, sowohl der willkürlichen, wie der reflektorisch ausgelösten, bei bestehender Aufnahmefähigkeit für Empfindungsreize. Peters machte auf die mögliche Anwendung bei motorischen Erregungszuständen aufmerksam und wies darauf hin, daß nach einer Angabe in dem von Camerarius bearbeiteten Kräuterbuch (1526) die Corydaliswurzel gegen Gliederzittern benutzt wurde.

An die kataleptische Wirkung des Bulbocapnins wurde wieder von Fröhlich und Meyer⁶ erinnert und seither hat sich eine interessante

1) A. Mode, Dissertation Berlin 1892.

2) F. Peters, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**. 130 (1904). — J. Gadamer u. F. Peters, Arch. d. Pharm. **243**. 147 (1905). — F. Peters, Dissertat. Marburg 1904.

3) St. Berggren, Acta oto-laryngol. **11**. 200 (1927). — **13**. 233 (1929).

4) G. Schaltenbrand u. St. Cobb, Arch. f. d. ges. Physiol. **218**. 475 (1927).

5) G. Bourguignon u. H. de Jong, La Presse médic. **1928**, S. 858. — Compt. rend. Soc. Biol. **99**. 57 (1928).

6) A. Fröhlich u. H. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **87**. 173 (1920).

Literatur¹ über die Anwendung dieses Alkaloids bei solchen Krankheiten entwickelt, bei denen man unwillkürliche Zitterbewegungen und ähnliche Symptome herabzusetzen sucht. Am besten beeinflußt werden das Zittern bei der echten Paralysis agitans und bei der Hemiplegie², während der postencephalitische Parkinsonismus überhaupt nicht verändert zu werden scheint. Bei der Paralysis agitans (Schüttellähmung, echter Parkinsonismus) übertrifft nach de Jong und Herman (l. c.) Bulbocapnin noch das Scopolamin, und bei weitem Atropin, Morphin und Luminal.

Gute symptomatische Erfolge sah H. Kuttner³ auch in einigen Fällen von Veitstanz (Chorea minor), wo die Häufigkeit der Muskelkrämpfe (Hyperkinesen) abnimmt. Auch das Augenzittern (Nystagmus) wird durch Bulbocapnin gebessert; der Angriffspunkt liegt nach Versuchen am Kaninchen (Berggren l. c.) nicht am Augenmuskel, sondern im Vestibulargebiet.

Beim normalen Menschen erzeugt die therapeutisch übliche mittlere Dosis von 0,15 g Bulbocapnin entweder keinen Effekt oder eine nach einer halben Stunde vorübergehende Schläfrigkeit. Die an Katzen und andern Versuchstieren festgestellte Katatonie und Muskelsteifheit hängt mit der höheren Dosierung zusammen. Beim Abklingen der Wirkung oder bei geringen Dosen sind auch Katzen somnolent ohne Muskelrigidität. Schaltenbrand konnte die geringe Toxicität des Alkaloids im Selbstversuch, er injizierte sich 0,35 g des salzsauren Salzes, demonstrieren. Für Injektionszwecke schlägt Gadamer⁴ an Stelle des Chlorhydrats das Phosphat des leicht veränderlichen Alkaloids vor.

Bei Paralysis agitans⁵ gibt man etwa zweimal täglich 0,1 g subcutan oder in Tabletten; die maximale einfache Dosis ist 0,2 g des salzsauren Salzes subcutan.

Alkaloide anderer Corydalisarten. Chinesische Corydalisknollen von *Corydalis ambigua* enthalten nach Makoshi⁶ Corydalin, Corybulbin, Protopin, Dehydrocorydalin und 2 weitere Basen, von denen die Base I als Chlorid der Formel $C_{20}H_{18}NO_4Cl$ entspricht. Rote Nadeln. Base II

1) H. de Jong, Zeitschr. f. d. ges. Neurologie **69**, 61 (1921). — Klin. Wochenschr. **1922**, S. 684. — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. **1923**, S. 794. — H. de Jong und W. Herman, Arch. of Neurol. and Psych. **16**, 55 (1916). — H. de Jong u. G. Schaltenbrand, Klin. Wochenschr. **1924**, S. 2045. — Neurotherapie **1924**, Nr. 6; **1925**, Nr. 1. — G. Schaltenbrand, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **103**, 1 (1924). — Arch. f. ges. Physiol. **209**, 623 (1925).

2) F. H. Lewy u. H. Fleischhacker, Deutsche med. Wochenschr. **1926**, S. 351.

3) H. Kuttner, Deutsche med. Wochenschr. **1929**, S. 616.

4) J. Gadamer, Mercks Jahresber. **1926**, S. 14.

5) S. a. H. Mella, Arch. of Neurol. and Psych. **15**, 325 (1926). — F. Schmiedeck-Gerhard, Rev. med. de Malaga **1927**, Nr. 37.

6) Makoshi, Arch. d. Pharm. **246**, 381, 401 (1908).

bildet grauweiße Nadeln, F. 218—219°. Tsan-Quo Chou hat bis jetzt 9 verschiedene Alkaloide von *C. ambigua* angegeben, die als *Corydalis* A bis J bezeichnet wurden.¹ *Corydalis* A ist identisch mit *Corydalin*, *Corydalis* B soll narkotisch, lokalanästhetisch und cardiotonisch wirken; Zusammensetzung $C_{20}H_{23}NO_4$, F. 148°, optisch inaktiv. *Corydalis* C, F. 201°. $C_{20}H_{19}NO_5$, vielleicht identisch mit *Protopin*. *Corydalis* D wahrscheinlich $C_{19}H_{17}NO_4$, *Corydalis* E F. 219°, *Corydalis* F stimmt bis auf das optische Verhalten mit *Corypalmin* überein. Eines der Alkaloide ist offenbar *Corybulbin* (s. a. Makoshi).

Japanische *Corydalisknollen* von *Corydalis* VERNYI sollten nach Makoshi (l. c.) nur *Protopin* und eine berberinähnliche Base (*Dehydrocorydalin*?) enthalten. Nach Asahina und Motigase² handelte es sich aber um *Corydalis decumbens*, die außer *Protopin* und *Bulbocapnin* noch eine nichtphenolische Base F. 142°, und eine Phenolbase F. 175°, führen. Von ersterer konnte Osada³ bestätigen, daß es sich um *d-Tetrahydropalmatin* handle.

Über die Alkaloide von *Corydalis solida* siehe Haars⁴ und Heyl⁵, über jene von *C. aurea* s. Heyl. Gadamer⁶ und Haars (l. c.) untersuchten auch die oberirdischen Pflanzenteile von *C. cava*, bzw. *C. solida*; die isolierten Basen konnten nur zum Teil mit jenen der Knollen identifiziert werden.

Da selbst die Angaben über die Alkaloide und deren Menge für die gleiche *Corydalisart* (*C. cava*) recht variieren, so muß man noch auf unterschiedlichere Ergebnisse der Untersuchungen bei verschiedenen Arten gefaßt sein. Nach J. Gadamer überwiegt zwar bei *C. cava* meist *Corydalin*, mitunter auch *Bulbocapnin*. *Corytuberin* wurde manchmal in Spuren, bisweilen aber in Mengen von 1—2 % der Droge gewonnen. E. Späth konnte in *Corydalis* aus dem Wiener Walde nur wenig *Corydalin*, dafür reichliche Mengen des dem *Corydalin* homologen *Tetrahydropalmatin* und das dem *Corybulbin* nahestehende *Corypalmin* nachweisen, Basen, die in norddeutschen *Corydalisknollen* nie gefunden worden sind.⁷ Das *Tetrahydropalmatin* dürften nach Späth⁸ schon Haars, Heyl und Gaebel in der Hand gehabt, aber nicht als solches erkannt haben.

1) Tsan-Quo Chou, Hung Pih Chu u. Chubyung Pak, *Chinese Journ. of Physiol.* **2**, 203 (1928). — Tsan-Quo Chou, ebd. **3**, 69 (1929). — Abstrakts 13. Intern. Physiol. Congress, Boston 1929, S. 52. — s. a. *Chem. Zentralbl.* **1928** I 3083. — **1929** I. 1705.

2) Y. Asahina u. S. Motigase, *Journ. Pharm. Soc. Japan* **1920**, S. 766. —

3) S. Osada, ebd. **1927**, S. 99, 100, 102, 104. — *Chem. Zentralbl.* **1928** I. 75.

4) O. Haars, *Arch. d. Pharm.* **243**, 154 (1905).

5) G. Heyl, *Apoth.-Zeitg.* **25**, 36, 137 (1910).

6) J. Gadamer, *Arch. d. Pharm.* **249**, 224 (1911).

7) J. Gadamer, *Mercks, Jahresber.* **1926**, S. 15.

8) E. Späth, E. Mosettig u. O. Tröthandl, *Ber. d. d. chem. Ges.* **56**, 875 (1923).

Weitere Alkaloide der Aporphin-(Apomorphin-)Reihe

Konstitutionsbilder s. S. 596

Glaucin, $C_{21}H_{25}NO_4$, zuerst von Probst 1839, dann von Battandier 1892 erwähnt, ist von R. Fischer¹ rein dargestellt worden. Es findet sich im Kraute der Papaveraceae *Glaucium luteum* (flavum) neben Protopin. Die Wurzeln dieser Pflanze enthalten Protopin neben Spuren von Alkaloiden, die mit Chelerythrin und Sanguinarin identisch sein dürften.

Tertiäre Base mit 4 Methoxylgruppen. Bildet schwach gelb gefärbte, stark lichtbrechende rhombische Prismen. F. 119—120°. In kaltem Wasser schwer löslich, leicht in Alkohol und Äther. Rechtsdrehend. Geschmacklos; die Salze sind bitter. Glaucin wirkt narkotisch, erzeugt Muskelstarre und Herzlähmung.

Glaucin ist isomer und ähnlich dem Corytuberindimethyläther, von welchem oben die Rede war. Es unterscheidet sich aber konstitutiv durch die Stellung der Methoxylgruppen des Benzolkerns in 2, 3-Stellung. Über die Synthesen des Glaucins ist schon S. 523 berichtet worden. Über Glaucidin s. S. 567.

Mit Glaucin dürfte identisch sein der Dimethyläther des Boldins. Boldin, $C_{19}H_{21}NO_4$, wurde zuerst von Bourgoin und Verne² 1872 erwähnt (Boldein). Es ist das Alkaloid der Boldoblätter³ von *Boldea fragans* (*Peumus Boldus*, *Boldea chilensis*), einer Monimiaceae.⁴ Die Boldoblätter werden bei Leberleiden und Gallensteinen benutzt. Man weiß nicht sicher, wie weit das Alkaloid an der Wirkung beteiligt ist, da sich die Untersuchungen von Pascaletti (1891) vielleicht auf das gleichbenannte Glukosid, das auch als Boldoglucin bezeichnet wurde, beziehen, und spätere Untersucher für beide Inhaltsstoffe ähnliche Wirkungen angaben. Nach Noguera⁵ regt das Alkaloid Boldin Appetit, Magensekretion, vornehmlich aber die Gallensekretion an und wirkt diuretisch. Da es gleichzeitig narkotische Eigenschaften besitzt, so kann es in geringen Dosen, bis 0,05 g, als Sedativum von gallen- und harn-treibender Wirkung benutzt werden. Vorläufig verwendet man aber therapeutisch die Boldotinktur.

Boldin bildet ein weißes, amorphes Pulver, das mit Chloroform zusammen kristallisiert und dann bei 161—163° schmilzt. Lichtempfindlich,

1) R. Fischer, Arch. d. Pharm. **239**, 426 (1901).

2) Bourgoin u. Verne, Journ. Pharm. et Chim. **16**, 191 (1872).

3) Die Boldoblätter, *Folia Boldo*, sind nach dem spanischen Botaniker Dr. Boldo benannt. Hier ist also wieder einer der Fälle, wo ein Alkaloid nach einem Forscher benannt wurde.

4) Die Monimiaceen stehen zwischen den Papaveraceen, zu denen *Glaucium* (Glaucin) gehört und den Lauraceen (s. *Laurotetanin*), den letzteren besonders nahe verwandt.

5) E. P. Noguera, Estudio farmak. y terap. de los alcaloides. Madrid 1867, S. 871.

stark bitter schmeckend, alkalisch reagierend, rechtsdrehend. Wenig löslich in Wasser und Äther, leicht in den meisten anderen Lösungsmitteln, auch in Säuren und Alkalien. Bildet mit Säuren keine kristallisierenden Verbindungen.

Die Untersuchungen von Warnat¹ zeigten, daß Boldin außer einer Methylimidgruppe, 2 Methoxyl- und 2 freie Phenolgruppen enthält. Da die Methylierung zum Glaucin führte und der Abbau durch erschöpfende Methylierung zu analogen Verbindungen, wie jener des Glaucins gelangen ließ, ist die Verwandtschaft des Boldins mit den Papaveraceenalkaloiden der Aporphingruppe klargestellt. Unsicher ist einzig noch die Lage der beiden freien Phenolgruppen.

Laurotetanin, $C_{19}H_{21}NO_4$, ist isomer mit Boldin, da es am Stickstoff nicht methyliert ist, dafür 3 Methoxyle und nur eine freie Phenolgruppe besitzt. Im übrigen ist es den Alkaloiden der Glaucingruppe ganz analog konstituiert.² Die Stellung der freien Phenolgruppe ist noch unsicher; der Laurotetanin-methyläther entspricht dem Nor-Glaucin. Synthetisch konnte dieser Methyläther noch nicht gewonnen werden.³

Laurotetanin wurde zuerst von Greshoff⁴ beschrieben, der es als das giftige Prinzip verschiedener indischer (javanischer) Lauraceen erkannte und wegen seiner strychninähnlichen, tetanisierenden Wirkung so benannte. Laurotetanin wurde angegeben für *Litsea chrysocoma*, *L. latifolia*, *Actinodaphne*-Arten, *Tetranthera intermedia* u. a. Das Alkaloid von *Tetranthera citrata* (*Litsea citrata*) wurde von Filippo⁵ näher untersucht und Gorter⁶, der die Rinde der gleichen Pflanze, die er *Litsea cubeba* nannte, wieder zum Ausgangsmaterial für Laurotetanin nahm, kam zur Ansicht, daß der Methyläther des N-Methyl-laurotetanins ein isomeres Glaucin (Isoglaucin) darstelle. Barger und Silberschmidt konnten nachweisen, daß dieses vermeintliche Isoglaucin mit Glaucin identisch sei. Das Präparat Gorters war offenbar ein Gemisch von Glaucin und Laurotetanin-O-Methyläther (Späth und Strauhal).

Laurotetanin kristallisiert mit einem Molek. Kristallwasser, schmilzt in diesem zwischen 124 bis 134°. $[\alpha]_D = +98,5^\circ$. Wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Chloroform, als Phenol auch in Alkali. Bildet kristallisierende Salze.

Barger und Silberschmidt fanden in *Litsea citrata* daneben noch ein Alkaloid, das in einigen Eigenschaften sich dem Boldin ähnlich erwies.

1) K. Warnat, Ber. d. d. chem. Ges. **58**. 2768 (1925). — **59**. 85 (1926).

2) G. Barger und R. Silberschmidt, Journ. chem. Soc. **133**. 2919 (1928). — E. Späth u. F. Strauhal, Ber. d. d. chem. Ges. **61**. 2395 (1928).

3) R. K. Callow, J. M. Gulland u. R. D. Haworth, Journ. chem. Soc. **135**. 658 (1929).

4) Greshoff, Ber. d. d. chem. Ges. **23**. 3537 (1890).

5) J. D. Filippo, Arch. d. Pharm. **236**. 601 (1898).

6) K. Gorter, Pharm. Weekbl. **58**. 1523 (1921).

Dicentrin, $C_{20}H_{21}NO_4$, wurde von Heyl¹ im Rhizom der Fumariaceae *Dicentra* (*Diclytra*) *formosa* entdeckt. Asahina² gewann das gleiche Alkaloid aus dem Kraute von *Dicentra pusilla*. Prismen. F. 169°, $[\alpha]_D = +64^\circ$ in Chloroform. Bildet gutkristallisierende Salze. Enthält 2 Methoxygruppen, eine Methylendioxy-, eine Methylimidgruppe und ist dem Glaucin sehr ähnlich. Daraus ergab sich bereits die Wahrscheinlichkeit der Konstitutionsformel. Sie wurde durch die Synthese bewiesen.³

Nach Iwakawa⁴ verursacht Dicentrin an Fröschen wie an Warmblütlern in kleinen Gaben eine leichte Narkose; in mittleren Dosen folgt darauf ein Krampfzustand, Herzschädigungen bei Fröschen und Warmblütlern, bei letzteren auch Lähmung des Gefäßnervenzentrums. Auf das Atemzentrum wirkt es bei Warmblütlern erst erregend, größere Dosen wirken atemlähmend.

Die nahe Verwandtschaft zum Glaucin, das auch pharmakologisch sich ähnlich verhält, konnte Osada⁵ durch Überführung des Dicentrin in Glaucin bestätigen. Dicentrin wurde in bekannter Weise mit Phloroglucin und Schwefelsäure gekocht und dadurch entmethyleniert, das entstandene unbeständige, sehr lichtempfindliche Phenol dann mit Diazomethan zu Glaucin methyliert.

Außer *Dicentra formosa* und *D. pusilla* sind noch *D. spectabilis* und *D. cucullaria* auf Alkaloide untersucht worden. In allen Pflanzen wurde Protopin gefunden (s. S. 495). In *Dicentra cucullaria* sind außer diesem Alkaloid noch eines vom Schmelzpunkt 230°, ein anderes von F. 215° gefunden worden.⁶ Ein Cucullarin⁷ genanntes Alkaloid, das in kleiner Menge auch in *D. canadensis* auftritt, zeigte den Schmelzpunkt des Dicentrins, F. 169°.

In *Dicentra formosa* ist ein 3. Alkaloid neben Protopin und Dicentrin vorhanden, das mit d-Tetrahydropalmatin identisch sein dürfte.

Domesticin, $C_{19}H_{19}NO_4$, wurde von Kitasato⁸ neben Nandinin in der Wurzelrinde von *Nandina domestica* gefunden. Kristallisiert aus Methylalkohol in Tafeln mit einem Molek. CH_3OH . Sehr leicht oxydierbar,

1) G. Heyl, Arch. d. Pharm. **241**. 313 (1903).

2) Y. Asahina, ebd. **247**. 201 (1909).

3) R. D. Haworth, W. H. Perkin u. J. Rankin, Journ. chem. Soc. **127**. 2018 (1925). — **129**. 29 (1926).

4) Iwakawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **61**. 369 (1911).

5) S. Osada, Journ. pharm. Soc. Japan **48**. 85 (1928). — Chem. Zentralbl. **1928**. II. 672.

6) R. Fischer u. Soell, Pharmac. Archives **5**. 121 (1902).

7) O. F. Black, W. W. Eggleston, J. W. Kelly u. H. C. Turner, Journ. Agric. Research. **23**. 69 (1924).

8) Z. Kitasato, Journ. pharm. Soc. Japan, No. **522**, 1 (1925). — **523**. 7 (1925). — **535**, 71 (1926). — **544**, 78 (1927). — Chem. Zentralbl. **1926** I. 409, 953. — **1927** I. 105, — **1927** II. 1035.

färbt sich im unreinen Zustand an der Luft grün. Enthält eine freie Phenolgruppe, eine Methoxylgruppe und eine Methylendioxygruppe. Vom isomeren Nandinin unterscheidet es sich auch spektrographisch und dürfte der Aporphinreihe angehören. Der Domesticinmethyläther sollte nach Kitasato identisch mit einem Isodicentrin sein, mit Stellung der CH_2O_2 -Gruppe in 6, 7 statt 5, 6. Osada (l. c.) hat nach der beim Dicentrin angegebenen Methode Domesticin in eine Verbindung übergeführt, die als vielleicht dem Gorterschen Isoglaucin entsprechend, bezeichnet wurde, welches letztere aber mit Glaucin identisch befunden wurde (s. oben).

Der Domesticin-methyläther kommt in den Früchten von *Nandina domestica* auch natürlich vor, denn nach Kitasato¹ ist er identisch mit dem von Takase und Ohashi² Nantenin, von Maniwa, Sakae und Kan³ Domestin genannten Alkaloid. Dieses Domestin, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, bildet Nadeln; F. 138—139°. $[\alpha]_D = +99,8^\circ$. Löslich in Wasser und Petroläther. Wirkt hauptsächlich als Krampfgift. Minimale letale Dosis für Frösche 0,14 g, Mäuse 0,12 g, Kaninchen 0,07 g (subcutan), Hunde 0,035 g (intravenös), 0,06 g subcutan.⁴

Alkaloide der *Sinomenium*- und *Cocculus*arten (*Menispermaceae*)

In japanischen Menispermaceen der Gattungen *Sinomenium*, *Cocculus*, *Cissampelos*, *Menispermum* und *Stephania* fanden H. Kondo und seine Schüler eine Reihe interessanter Alkaloide, die nach modernsten Methoden auf ihre Konstitution untersucht wurden. Es ergaben sich Beziehungen zu verschiedenen im vorhergehenden erwähnten Gruppen der Isochinolinreihe, aber auch solche zu den noch zu beschreibenden Basen der Pareirawurzel. Es ist dies nicht verwunderlich, da die Stammpflanze der Pareirawurzel ebenfalls eine Menispermaceae ist. Menispermaceen-Alkaloide sind auch die Basen der Columbowurzel, und da die Lauraceen nahe verwandt sind, so sind Beziehungen zur Aporphingruppe (s. Laurotetanin) ebenfalls verständlich.

Sinomenium-Alkaloide. *Sinomenium acutum* (*S. diversifolium*) ist auf seine Alkaloide eingehend von Kondo und seinen Mitarbeitern⁵

1) Z. Kitasato, Journ. pharm. Soc. Japan, No. 536, 80 (1926). — Chem. Zentralbl. 1927 I. 466.

2) T. Takase und H. Ohashi, ebd. No. 535, 70 (1926). — 541, 37 (1927). — Chem. Zentralbl. 1927 I. 293. — 1927 II. 117.

3) H. Maniwa, R. Sakae u. J. Kan, ebd. No. 536, 80 (1926). — Chem. Zentralbl. 1927 I. 466.

4) Über die pharmakologische Wirkung s. a. T. Shiina, ebd. No. 544, 79 (1927). — Chem. Zentralbl. 1927 II. 1049.

5) H. Kondo, E. Ochiai u. T. Nakajima, Journ. Pharm. Soc. Japan No. 497, 39 (1923). — H. Kondo u. T. Nakajima, ebd. No. 512, 1 (1924). — E. Ochiai, ebd. No. 503, 3 (1924). — No. 538, 99 (1926). — No. 539, 6 (1927). — 1927, S. 121. —

untersucht worden. Die Alkaloide wurden als Sinomenin und Diversin bezeichnet. Ein bei milder Oxydation des Sinomenins entstehendes Disinomenin ist auch natürlich aufgefunden worden. Weitere Alkaloide sind nur unvollkommen charakterisiert worden.

Sinomenin, $C_{19}H_{23}NO_4$, bildet farblose, sternförmig gruppierte Nadeln (aus Benzol) und hat zwei Schmelzpunkte, 161° und 182° . $[\alpha]_D = -70,7^{\circ}$. Es besitzt 2 OCH_3 -, eine $N-CH_3$ -, eine freie Phenol- und eine Carbonylgruppe. Eine Doppelbindung; liefert ein Dihydroderivat. Zinkstaubdestillation liefert als Hauptprodukte Phenanthren und Trimethylamin. Als Tetrahydro-Isochinolinderivat erwies sich das Sinomenin, da es durch Chlorameisensäureester eine Aufspaltung des N-haltigen Rings erfährt, eine Reaktion, die nach Gadamer¹ weder den Piperidin-, noch den Pyrrolidin- und Tetrahydro-Chinolin-Abkömmlingen zukommt.

Die Reduktion mit amalgamiertem Zinkstaub und Salzsäure nach Emmensen liefert Desoxy-tetrahydrosinomenin, eine Base, die dem von Speyer und Siebert² durch elektrolitische Reduktion von Dihydrothebainon gewonnenen Dihydro-thebacodin sehr ähnelt.

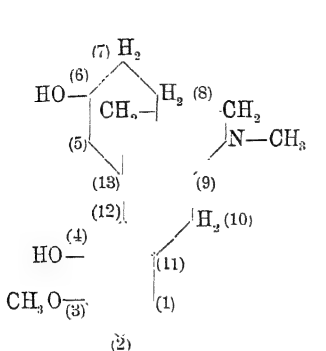
Durch Reduktion des Dihydro-sinomenins mit Natriumamalgam erhält man eine Verbindung mit nur noch einer Methylgruppe, die auch ihre Ketonnatur verloren hat. Dieses Desmethoxy-dihydro-sinomeninol wurde als der optische Antipode des Dihydrothebainol erkannt. Damit konnte gezeigt werden, daß sich die phenolische Hydroxylgruppe in Stellung 4, die Ketongruppe in 6 befindet. Von K. Goto³ konnte bewiesen werden, daß sich die zweite Methoxylgruppe des Sinomenins am C-Atom 7 des Phenanthrenskeletts befindet. Bei der Kalischmelze des Sinomenins entsteht nämlich neben Methyläthylamin das stickstofffreie Sinomenol, $C_{16}H_{14}O_4$, das ein Dioxy-dimethoxyphenanthren darstellt. Nach Kondo ist dies so zu verstehen, daß das Carbonyl des Sinomenins enolisiert und aus den dadurch aromatisch werdenden Ringen das Amin abgespalten wird. Dimethyl-sinomenol mußte entweder 3, 4, 5, 6- oder 3, 4, 6, 7-Tetramethoxy-phenanthren sein; die Synthese erwies, daß es sich um die letztere Verbindung handle.

1927, S. 124. — 49. 91 (1929). — Chem. Zentralbl. 1923 III. 1167. — 1927 I. 1839. — 1927 I. 2321. — 1927 II. 262. — 1928 I. 928. — 1929 II. 1545. — H. Kondo und E. Ochiai, Annal. d. Chem. 470. 224 (1929).

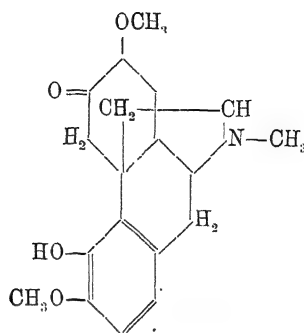
1) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. 259. 135 (1922).

2) E. Speyer u. S. Siebert, Ber. d. d. chem. Ges. 54. 1519 (1921).

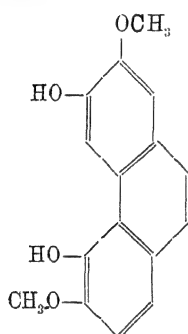
3) K. Goto, Journ. Agric. Chem. Soc. Japan 1. No. 1. — 2. No. 17. — s. a. K. Goto, Proc. Imp. Acad. Tokyo 2. 7, 167, 414 (1926). — Chem. Zentralbl. 1926 II. 2308, 2309. — 1927 I. 1304. — Bull. chem. Soc. Japan 4. 103, 129. — Chem. Zentralbl. 1929 II. 431, 2049. — K. Goto u. H. Sudzuki, Bull. chem. Soc. Japan 4. 107, 163. — Chem. Zentralbl. 1929 II. 751, 1927.



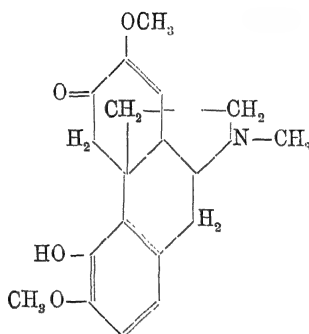
Desmethoxy-dihydro-sinomeninol



Dihydrosinomenin



Sinomenol



Sinomenin nach Goto 1929

Sinomenin ist also ein optisches Isomeres von 7-Methoxythebainon und damit der erste Vertreter von Alkaloiden des Thebainotypus der natürlich aufgefunden wurde. Kondo und Ochiai haben in ihrer Formulierung die Frage noch offen gelassen, ob die $\text{NCH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ -Kette bei 5 oder 13 haftet. Auch haben sie die Doppelbindung zwischen 8 und 14 angenommen. Wir geben hier die Formulierung nach Goto und Sudzuki, die sich den neueren Konstitutionsformeln der Alkaloide der Morphingruppe anpaßen, und die experimentelle Belege für ihre Sinomenin-Formel noch mitzuteilen versprechen. Sie nehmen die hydrierbare Doppelbindung zwischen 7 und 8 an. Für diese Stellung (α, β zur Ketongruppe) spricht die leichte Reduzierbarkeit und die Bildung dimolekularer Verbindungen.

Nach K. Goto und Sudzuki ist Sinomenin übrigens nicht der optische Antipode des hypothetischen 7-Methoxythebainons, da es sich vom Thebainon in Einzelheiten, gelbe Farbe der alkalischen Lösungen u. a., unterscheidet.

Mit gelinden Oxydationsmitteln wie Silbernitrat, wird Sinomenin in 2 dimolekulare Verbindungen übergeführt, die einander sehr ähnlich sind und zu fast gleichen Teilen entstehen, Disinomenin und Pseudo-disinomenin. Die erstere Verbindung wurde auch natürlich aufgefunden;

($C_{19}H_{22}NO_4$)₂, F. 218–220°. Wahrscheinlich ist bei der Umwandlung wenigstens eines der asymmetrischen Kohlenstoffatome invertiert worden, denn Disinomenin ist im Gegensatz zu Sinomenin rechtsdrehend; $[\alpha]_D = +97,4^\circ$. Goto erhielt durch Reduktion mit Palladium und Wasserstoff aus den dimolekularen Alkaloiden 2 verschiedene Tetrahydroderivate. Nach Kondo und Ochiai zerfällt das Disinomenin bei dieser Reduktion in 2 Moleküle eines mit Dihydrosinomenin isomeren Isodihydrosinomenin. Thebainon verhält sich gegen Silbernitrat und nachträglicher Reduktion ganz ähnlich (Dihydropseudothebainon).

Diversin, $C_{20}H_{27}NO_5 = C_{16}H_{16} \cdot (NCH_3) \cdot (OCH_3)_2 (OH)_2 (CO)$, begleitet das Sinomenin. Die eine OH-Gruppe besitzt phenolischen, die andere alkoholischen Charakter. Die Zinkstaubdestillation ergibt Trimethylamin und Phenanthren oder Methylphenanthren. Näheres über die Verwandtschaft zum Sinomenin ist noch nicht bekannt. Das Alkaloid wurde im amorphen Zustand erhalten. F. 80–93°. $[\alpha]_D = +7^\circ$. (Kondo und Nakajima).

Als Diversin wurde von Ohta¹ ein Alkaloid von *Cocculus diversifolius* bezeichnet, $C_{16}H_{20}NO_4$, F. 144–154°, $[\alpha]_D = +22^\circ$. Daneben fand Ohta das Cocculin, $C_{16}H_{20}NO_3 \cdot 3H_2O$, F. 162°, $[\alpha]_D = -76,7^\circ$.

Beide Alkaloide wirken ähnlich; Reflexerregbarkeit mit spontanen Konvulsionen nach subkutaner Injektion. Anfänglich Erregung, dann Lähmung des Atemzentrums; Tod durch Atemlähmung. Diversin wirkt hämolytisch, im allgemeinen stärker als Cocculin, gegenüber Protozoen ähnlich wie Chinin, ca. 10fach so stark als Cocculin.

Das Sinomenin besitzt therapeutische Wirkung gegen Rheumatismus und kommt in Japan in den Handel, seitdem Ishiwari² das Alkaloid in kristallisiertem Zustand aus der Droge abgeschieden hatte. Ishiwari gab dem Sinomenin die Zusammensetzung $C_{16}H_{19}NO_3 \cdot H_2O$. Das Ausgangsmaterial der Gewinnung ist die Wurzel von *Sinomenium acutum*, japanisch Oh-tsurafui, die in den Wäldern Südjapans vorkommt. Nach Ishikawa³ soll die Wurzel auch ein nichtalkaloidisches lähmendes Gift enthalten, das als amorphes Pulver erhalten wurde und die Bezeichnung Otsuzurafui-Paralysin bekam. Ishikawa gibt weiter eine maximale Mydriasis erzeugende und eine klonische Krämpfe hervorrufoende Substanz an, schließlich ein Alkaloid, das Otsuzurafui-Convulsin genannt wird und dem die Zusammensetzung $C_{36}H_{45}O_3N$ zukommen soll.

Cocculus-Alkaloide. Ein curareähnlich wirkendes Gift aus der Rinde und den Blättern von *Cocculus laurifolius*, das Cocclaurin genannt

1) K. Ohta, Japan med. world **3**, 268 (1923). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **27**, 479 (1924).

2) N. Ishiwari, Chugai-Iji-Shinpo **959**, 991 (1920) — cit. von Kondo u. Ochiai.

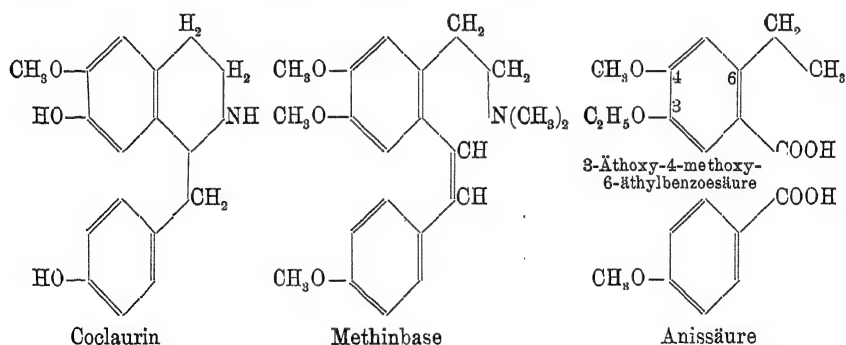
3) K. Ishikawa, Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi **21**, 2121 (1928). — Ber. ges. Physiol u. exp. Pharm. **49**, 571 (1929).

wurde, ist schon früher beschrieben worden.¹ H. und T. Kondo² isolierten ihr ebenso bezeichnetes Alkaloid aus Stamm und Wurzeln dieser Pflanze.

Coclaurin, $C_{17}H_{19}NO_3$, bildet nach der Reinigung über das salzsaure Salz Blättchen, F. 221°, löslich in heißem Alkohol, Aceton und Alkali. $[\alpha]_D = -17^\circ$. Chlorhydrat F. 264°.

Es enthält eine Methoxyl-, keine N-Methyl-, zwei Hydroxylgruppen. Der Hofmannsche Abbau liefert in der zweiten Stufe neben Trimethylamin eine Verbindung $C_{19}H_{20}O_3$, die mit Permanganat oxydiert Anissäure und Oxalsäure ergibt. Als Zwischenprodukte des Abbaus entstehen zwei isomere Methinbasen, von denen das Hauptprodukt neben-

stehender Konstitution auch synthetisch hergestellt werden konnte. Dieses Methin wird mit Permanganat in Acetonlösung zu Anissäure und einer Aminosäure oxydiert, deren Methylmethosulfat nach Hofmann abgebaut Trimethylamin und Dimethoxyvinylbenzoesäure lieferte. Letztere mit Palladium reduziert ergab die von Shinoda und Sato³ synthetisch erhaltene 3,4-Dimethoxy-6-äthylbenzoesäure, wodurch die Konstitution der oben erwähnten Methinbase erkannt und ihre Synthese ermöglicht wurde. In ähnlicher Weise konnte ein äthyliertes Produkt zu 3-Äthoxy-4-methoxy-6-äthylbenzoesäure abgebaut werden, die ebenfalls synthetisiert wurde⁴, woraus sich die Stellung der freien Hydroxylgruppe im Isochinolinrest des Coclaurins ergab. Die Konstitution des Coclaurins dürfte damit im Sinne der folgenden Formulierungen klargestellt sein:



Trilobin ist das Hauptalkaloid von *Cocculus trilobus*; es findet sich auch in *Cocculus sarmentosus*, in beiden Pflanzen begleitet von

1) P. C. Plugge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **32**, 266 (1893).

2) H. u. T. Kondo, Journ. pharm. Soc. Japan, No. **524**, 3 (1925). — No. **538**, 104 (1926). — **48**, 56, 166 (1928). — Chem. Zentralbl. **1926** I. 1204. — **1927** I. 2203. — **1928** II. 55. — **1929** I. 1112.

3) J. Shinoda u. S. Sato, ebd. **1927**, 115. — Chem. Zentralbl. **1928** I. 333.

4) T. Kondo, S. Tanaka u. T. Noto, Journ. pharm. Soc. Japan, **48**, 168 (1928). — Chem. Zentralbl. **1929** I. 1112.

Homotrilobin. Eine pharmakologische Untersuchung dieser Alkaloide führte Tsuruta¹ aus. Danach dürfte die schon früher von Yezuka als Trilobin beschriebene Substanz nicht einheitlich gewesen sein, sondern aus 2 Teilen bestanden haben, die sich in der Wirkung aber nur quantitativ, nicht qualitativ unterschieden. Bei Fröschen, Mäusen und Kaninchen stehen Motilitätsstörungen und Atemlähmung im Vordergrund; bei Fröschen wurde außerdem Miosis konstatiert. Der Blutdruck wird herabgesetzt, das Herz erlahmt, allerdings erst nach großen Dosen.

Kondo und Nakazato² gewannen Trilobin aus frisch gesammelten Wurzeln und Rhizomen, die mit Alkohol extrahiert wurden. Nach der Abscheidung des Trilobins als bromwasserstoffsäures Salz blieb Homotrilobin in der Mutterlauge. Aus den Stengeln und Wurzeln des in Formosa wachsenden *Cocculus sarmentosus* gewannen Kondo und Tomita³ das Trilobin neben zwei weiteren Alkaloiden, von denen eines dann mit Homotrilobin identifiziert werden konnte. Aus 1 kg Extrakt von *C. trilobus* wurden 2 g Trilobin und 1 g Homotrilobin erhalten.

Trilobin, $C_{19}H_{19}NO_3$, bildet farblose Prismen, F. 235°, leicht löslich in Chloroform und Benzol, wenig in Alkohol, Äther und Aceton, unlöslich in Wasser, Petroläther und Alkali. $[\alpha]_D = +282^\circ$. Enthält eine $N-CH_3$ - und eine OCH_3 -Gruppe; das 2. Sauerstoffatom muß in einer Brücken- oder ätherartigen Bindung auftreten; die Rolle des 3. Sauerstoffatoms ist noch unaufgeklärt. Einige Abbauprobversuche haben zwar zu niederen Derivaten geführt, doch ist deren Chemismus vorläufig noch nicht durchsichtig.

Homotrilobin, $C_{20}H_{21}NO_3$, bildet sternförmig gruppierte Prismen aus Aceton, F. 213–215°; $[\alpha]_D = +293^\circ$. Es ist das nächst höhere Homologe des Trilobins. Der Abbau nach Hofmann liefert über Methinbasen in der 2. Stufe die stickstofffreie Verbindung $C_{18}H_{18}O_2 \cdot (OCH_3)$, F. 185°. Das Molekül läßt sich vorläufig nur wie nebenstehend auflösen.

Stephania-Alkaloide. Aus der südjapanischen Liane *Stephania japonica*, die mit Sinomenium und *Cocculus* nahe verwandt ist und deren Stengel seit alter Zeit als Arzneimittel benutzt werden, isolierten Kondo⁴ und seine Mitarbeiter bisher nicht weniger als 8 Alkaloide:

1) Sh. Tsuruta, *Folia japon. pharmac.* **3**, 280 (1926). — Ref. Ber. ges. Physiol. u. Pharmak. **39**, 751 (1927).

2) H. Kondo u. T. Nakazato, *Journ. pharm. Soc. Japan* No. **511**, 1 (1924). — No. **532**, 40, 41 (1926). — *Chem. Zentralbl.* **1927** I. 1839. — **1926** II. 1442.

3) H. Kondo u. M. Tomita, *Journ. pharm. Soc. Japan* No. **542**, 31 (1927). — **48**, 83 (1928). — *Chem. Zentralbl.* **1927** II. 263. — **1928** II. 1337.

4) H. Kondo und T. Sanada, *Journ. pharm. Soc. Japan* No. **514**, 5 (1924). — No. **541**, 31 (1927). — **1927**, 126. — **48**, 163 (1928). — *Chem. Zentralbl.* **1925** I. 1750. — **1927** II. 263. — **1928** I. 929. — **1929** I. 1111.

1. Stephanolin, $C_{31}H_{42}N_2O_7$ oder $C_{27}H_{29}N_2O_2 \cdot (OH) \cdot (OCH_3)_4$, F. 186°, $[\alpha]_D = -255^\circ$. Enthält 4 Doppelbindungen.

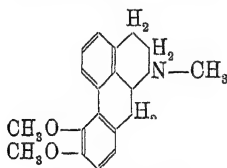
2. Homostephanolin, $C_{32}H_{44}N_2O_7$, F. 232, $[\alpha]_D = -255^\circ$; ebenfalls eine Phenolbase, zu 0,3 % im Extrakt.

3. Pseudoepistephanin, $C_{19}H_{21}NO_3$ oder $C_{16}H_{11} \cdot (OH) \cdot (OCH_3)_2 \cdot (NCH_3)$, bei 257° Zersetzung; $[\alpha]_D = +174,5^\circ$.

4. Metaphanin, $C_{18}H_{29}NO_3$, Nadeln, F. 229°, optisch inaktiv; eine alkoholische Hydroxylgruppe, 2 OCH_3 - und 1 NCH_3 -Gruppe. Zu 0,03 % im Extrakt.

5. Protostephanin, $C_{39}H_{57}N_3O_8$, säulenförmige Kristalle aus Methylalkohol, F. 75°, $[\alpha]_D = +3,4^\circ$. Sämtliche Sauerstoffatome in Form von Methoxylgruppen, von den Stickstoffatomen sind nur zwei basisch, wahrscheinlich in NCH_3 -Gruppen auftretend; 3 Doppelbindungen. Der Abbau nach Hofmann führt zu Trimethylamin und der Verbindung $C_{37}H_{47}NO_8$, deren Oxydationsprodukte studiert werden. Protostephanin kommt zu 0,6 % im Extrakt vor.

6. Epistephanin, $C_{19}H_{23}NO_3$, zu 0,55 % im Extrakt, bleibt in der Mutterlauge von Protostephanin und kann durch Umkristallisation aus Methylalkohol gereinigt werden. Homostephanolin, Methaphanin und Stephanin bilden schwerlösliche Chlorhydrate, die anderen bilden in Wasser lösliche und werden über die bromwasserstoffsäuren Salze isoliert. Epistephanin schmilzt bei 198°; $[\alpha]_D = 195,8^\circ$; 2 OCH_3 -, 1 NCH_3 -Gruppe. Die Vermutung, daß es der Morphingruppe nahesteht, konnte dadurch bewiesen werden, daß ein Abbauprodukt, das Desoxydehydro-epistephanin sich mit Apomorphindimethyläther identisch erwies. Ihre Jodmethylate sind optische Antipoden.



Desoxydehydro-
epistephanin

Das dritte Sauerstoffatom im Epistephanin ist in Form einer Ketogruppe vorhanden. Zur Ermittlung von dessen Stellung wurde Epistephanin durch Erhitzen mit Salzsäure zur Phenolbase Isoepistephanin isomerisiert und diese dem Abbau nach Hofmann unterworfen. Die Abbauprodukte konnten noch nicht identifiziert werden.

7. Stephanin, $C_{34}H_{36}N_2O_5$ oder $C_{30}H_{25}O_2 \cdot (OCH_3) \cdot (O_2CH_2) \cdot (N \cdot CH_3)_2$, F. 157°, $[\alpha]_D = -91,5^\circ$, enthält 3 Doppelbindungen; zu 0,03 % im Extrakt.

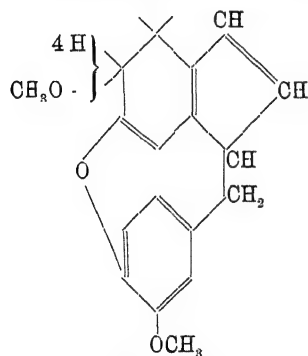
8. Unbenannte Base $C_{31}H_{36}N_2O_5$, F. 102—103°, $[\alpha]_D = -83^\circ$, zu 0,02 % im Extrakt.

Aus den Wurzeln der in Formosa wild wachsenden Arzneipflanze *Stephania tetrandra* isolierten Kondo und Yano¹ drei Alkaloide, das in

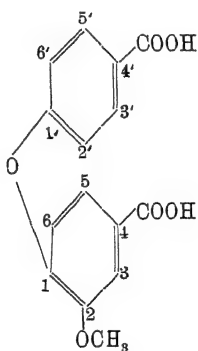
1) H. Kondo und K. Yano, Journ. pharm. Soc. Japan 48. 15 (1928). — 49. 51 (1929). — Chem. Zentralbl. 1928 I. 2407. — 1929 II. 751.

Äther lösliche, bisher allein näher untersuchte Hauptalkaloid Tetrandrin, ein in Äther unlösliches Alkaloid und eine Phenolbase.

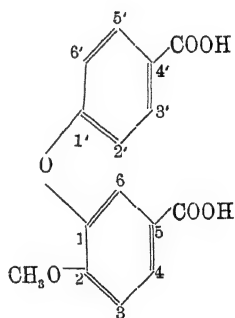
Tetrandrin, $C_{19}H_{23}NO_3$, Nadeln aus Äther und Aceton, F. 217° , in organischen Lösungsmitteln außer Petroläther leicht löslich. $[\alpha]_D = +263^\circ$. Enthält eine NCH_3 -, 2 OCH_3 -Gruppen, das 3. Sauerstoffatom ist ätherartig gebunden („Brücken-Sauerstoff“). Enthält eine Doppelbindung, ließ sich aber nicht hydrieren. Zinkstaubdestillation lieferte unter anderem ein vielleicht mit β -Methylamino-inden identisches Produkt. Der Abbau nach Hofmann führte zum Des-N-Tetrandrin, $C_{16}H_{12}O \cdot (OCH_3)_2$, das mit Permanganat oxydiert erst die Dicarbonsäure $(CH_3O)_2 \cdot C_{14}H_{10}O \cdot (COOH)_2$, dann die Ketondicarbonsäure $(CH_3O)_2 C_{14}H_8O_2 \cdot (COOH)_2$ lieferte, schließlich die Dicarbonsäure $CH_3O \cdot C_{12}H_7O \cdot (COOH)_2$, F. 305° . Letztere zerfällt in der Kalischmelze glatt in Protocatechusäure und p-Oxybenzoesäure und wurde daher für 2-Methoxy-diphenyläther-4,4'-dicarbonsäure angesehen. Nach v. Bruchhausen und Schultze¹, die diese Säure im Verfolg ihrer Untersuchungen über Oxyacanthin (s. S. 589) synthetisch darstellten, schmilzt aber die Säure dieser Konstitution schon bei 256° . Es dürfte sich um die 2-Methoxy-diphenyläther-5,4'-dicarbonsäure handeln (F. $303-304,5^\circ$).² Protocatechusäure und p-Oxybenzoesäure können beide Dicarbonsäuren in der Kalischmelze liefern.



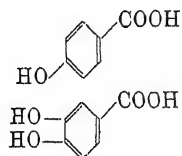
Des-N-Tetrandrin
nach H. Kondo u. K. Yano 1929



4, 4'-
Dicarbonsäure



5, 4'-



p-Oxybenzoesäure
und Protocatechusäure

Wie diese Formeln zeigen, dürfte also der Brückensauerstoff im Tetrandrin doch die gleiche Stellung wie in den Alkaloiden der Morphingruppe einnehmen.

Dauricin, $C_{19}H_{23}NO_3$, wurde von Kondo und Narita³ das dem Epistephanin und Tetrandrin

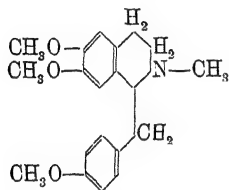
1) F. v. Bruchhausen u. H. Schultze, Arch. d. Pharm. **267**, 620 (1929).

2) Beide Säuren sind auch von E. Späth u. J. Piki, Ber. d. d. chem. Ges. **62**, 2251 (1929) synthetisch erhalten worden.

3) H. Kondo u. S. Narita, Journ. pharm. Soc. Japan, No. **542**, 40 (1927). — **49**, 103 (1929). — Chem. Zentralbl. **1927** II. 264. — **1929** II. 1926.

isomere Alkaloid genannt, das sie durch Extraktion der Stengel und Wurzeln von *Menispermum dauricum* mit Alkohol gewannen. Aus 15,4 kg trockenen Materials wurden 13 g Alkaloid erhalten. Die freie Base ist amorph, hellgelb gefärbt. $F. 115^{\circ}$; löslich in Alkohol, Benzol. $[\alpha]_D = -139^{\circ}$. Enthält 2 Methoxylgruppen, eine Hydroxyl- und eine NCH_3 -Gruppe.

Der Abbau nach Hofmann führt in der zweiten Stufe zu drei stickstofffreien Verbindungen, darunter die beiden kristallisierenden Des-N-Methylauricine. Oxydation dieser Verbindungen mit Kaliumpermanganat führt zu Metahemipinsäure und jener Dicarbonsäure, die auch beim Abbau des Tetrandrins erhalten wurde und die wohl als 2-Methoxy-diphenyläther-5,4'-dicarbonsäure anzusehen ist. Auf Grund dieser Befunde wird für den Methyläther des Dauricins die nebenstehende Konstitutionsformel aufgestellt, die mit jener des Trimethylcocclaurins identisch wäre. Die Jodmethyleate dieser Verbindungen stimmen aber nicht überein. Auch verhalten sich die Des-N-Methyl-Verbindungen bei der Oxydation ungleich. Es muß daher durch weitere Untersuchungen festgestellt werden, ob Dauricin tatsächlich N-Methyl-O-Methyl-Cocclaurin ist.



Aus den Wurzeln der in Japan wild wachsenden *Cissampelos insularis* wurden von Kondo und Yano¹ zwei Alkaloide gewonnen, ein unbenanntes, in Äther wenig lösliches vom Schmelzpunkt 240° und das in Äther leicht lösliche Insularin.

Insularin, $C_{19}H_{21}NO_3$, amorph, gibt auch keine kristallisierenden Salze. Hellgelb gefärbt, $[\alpha]_D = +27,9^{\circ}$. Enthält eine NCH_3 -, zwei OCH_3 -Gruppen; das 3. Sauerstoffatom ist ätherartig gebunden. Eine schwer hydrierbare Doppelbindung ist nachgewiesen. Insularin ist offenbar auch ein N-Methyltetrahydro-Isochinolinderivat wie die anderen japanischen Menispermaceen-Alkaloide. Der Abbau nach Hofmann führt zur Verbindung $C_{18}H_{16}O_3$, deren Oxydationsprodukte noch in ihrer Konstitution näher zu erforschen sind.²

Eine andere *Cissampelos*-Art ist schon frühzeitig und wiederholt auf Alkaloide untersucht worden; es ist dies *Cissampelos Pareira*, die Stammpflanze der sogenannten falschen Pareirawurzel. Die Alkaloide erhielten sehr verschiedene Namen (*Cissampelin*, *Sepeerin*, *Pelosin* u. a.), doch

1) H. Kondo u. K. Yano, Journ. pharm. Soc. Japan **1927**, 107. — Chem. Zentralbl. **1928** I. 357.

2) Über die spektrographische Untersuchung der Alkaloide von japanischen Menispermaceen siehe H. Kondo u. E. Ochiai, Journ. pharm. Soc. Japan **49**. 66 (1929). — Chem. Zentralbl. **1929** II. 1012. — Z. Kitasato, Acta phytochim. **3**. 175 (1927).

ist keines näher erforscht worden. Dagegen sind neuerdings genauer erforscht worden die Alkaloide der echten Pareirawurzel, deren Stammpflanze einer anderen Menispermaceen-Gattung angehört, nämlich Chondodendron.

Alkaloide der echten Pareirawurzel

Die Alkaloide der Radix Pareira bravae gehen auch heute noch meist unter dem irrtümlichen Namen Bebeerin oder der Bebeerine, (da es mehrere teils isomere, teils nahe verwandte Alkaloide sind). Als Stammpflanze hat man bis zu den Untersuchungen von Flückiger und Hanbury (1869) die oben genannte Cissampelos Pareira angesehen, die jetzt als falsche Pareira bezeichnet wird. Die Droge gilt als Fiebermittel und das Bebeerin wurde einige Zeit als Ersatzmittel für Chinin empfohlen.

Der Name Bebeerin ist abgeleitet vom Bebeerubaum¹ der Eingeborenen von Britisch Guayana, der 1824 vom englischen Arzte Rodie entdeckt wurde. Rodie stellte 1834 aus der Rinde des Baumes das Bebeerin dar. Dieses wurde später identisch erklärt mit verschiedenen anderen Alkaloiden², so auch mit dem Pelosin, das Wiggers 1840 aus der falschen Pareirawurzel isoliert hatte und das er auch aus der echten Wurzel gewann.

Die echte Pareirawurzel stammt von der Menispermaceae Chondodendron tomentosum R. u. P., die im Regenwaldgebiet des Amazonasstroms heimisch ist, bzw. von einer nahe verwandten Art Brasiliens Chondodendron platyphyllum (Botryopsis platyphylla). Das Bebeerin des Handels³ war es, das meist zu wissenschaftlichen Untersuchungen benutzt wurde. Es entstammt zwar der Wurzel von Chondodendron tomentosum, trotzdem wurden die meisten daraus isolierten Alkaloide Bebeerine genannt.

Von Faltis und Neumann wurde 1921 vorgeschlagen, die Alkaloide der echten Pareirawurzel von nun an Chondodendrine zu nennen.

1) Es ist einer der Bäume, die das Groenhart- oder Greenheartholz liefern. Der Baum heißt nach dem europäischen Entdecker Nectandra Rodioei und ist eine Lauraceae.

2) Im Jahre 1830 gewann Fauré aus den Blättern des Buxbaums, Buxus sempervirens das Alkaloid Buxin, das Walz 1860 mit Bebeerin identisch erklärte. Dies bestätigte Flückiger 1869, der zudem auch das Pelosin von Wiggers mit Bebeerin identifizierte, was auch Bödeker 1849 und später M. Scholtz annahm. Scholtz konnte aber 1896 nur Bebeerin und Pelosin, nicht aber Buxin kristallisiert erhalten. Die Identität des Buxaceenalkaloids mit den Menispermaceenbasen ist damit sehr unwahrscheinlich geworden. Die Alkaloide des Buchsbaums sind seither nicht mehr näher untersucht worden.

3) Das Bebeerin von Merck (Jahresber. 1915, S. 39) entspricht der Gesamtheit der Wurzelalkaloide. Im Handel ist es als Bebeerinum sulfuricum und B. hydrochloricum. Das Bebeerin. sulfuricum crist. ist das schwefelsaure Salz von Isobebeerin und wird von Merck nur für wissenschaftliche Untersuchungen hergestellt.

Faltis und seine Mitarbeiter¹ haben sich insbesondere um die Konstitutionserforschung des Isochondodendrins verdient gemacht. Der Name Bebeerin hat sich aber eingebürgert; als E. Späth und seine Mitarbeiter² die interessante Entdeckung machten, daß das Alkaloid Curin des Tubocurare mit einem der Bebeerine identisch sei, bezeichnete er dieses als l-Bebeerin, während es nach Faltis hätte l- α -Chondodendrin genannt werden sollen.

Über das 1843 durch MacLagan³ besser bekannt gewordene Bebeerin des Bebeerubaumes weiß man nichts näheres. Da aber die Lauraceen den Menispermaceen sehr nahe stehen, ist es möglich, daß auch die Alkaloide des Bebeerubaumes (*Nectandra Rodioei*) mit jenen der Pareirarinden identisch oder nahe verwandt sind. Jedenfalls ist auch die Wirkung der Rinde des Bebeerubaums eine ähnliche, wie jene der Pareirawurzeln, da sie ebenfalls als Ersatz der Chinarinde und des Chinins verwendet wurde. Es liegt also im Bereiche der Möglichkeit, daß die alte Bezeichnung Bebeerin doch gerechtfertigt werde.⁴ Daß eine große Anzahl von Basen in diesen Fiebermitteln auftritt, kann als sichergestellt betrachtet werden, sind doch eine ganze Reihe mehr oder weniger gut charakterisiert und der größere Teil der Pareiraalkaloide, der ein braunes, amorphes Pulver bildet, noch nicht näher erforscht.

Die wichtigsten Untersuchungen über die Pareira-Alkaloide verdankt man außer Faltis den jahrelangen Forschungen von M. Scholtz († 1919) und dessen Mitarbeitern.⁵ Es wurden bisher die folgenden Alkaloide angegeben:

1. α -Bebeerin, $C_{18}H_{19}NO_8$, nach Faltis besser als α -Chondodendrin zu bezeichnen, ist von Scholtz aus der Pareirawurzel gewonnen worden.

1) F. Faltis, *Monatsh. f. Chem.* **33**, 873 (1912). — F. Faltis u. F. Neumann, ebd. **42**, 311 (1921). — F. Faltis u. T. Heczko, ebd. **43**, 377 (1922). — F. Faltis u. A. Troller, *Ber. d. d. chem. Ges.* **61**, 345 (1928). — F. Faltis u. K. Zwerina, ebd. **62**, 1034 (1929).

2) E. Späth, W. Leithe u. Fr. Ladeck, ebd. **61**, 1698 (1928). — s. a. S. 470.

3) D. MacLagan, *Annal. d. Chem.* **48**, 106 (1843). — D. MacLagan u. Th. Tilley, **55**, 105 (1845).

4) Die Verwirrung auf dem Gebiete der Pareirabasen ist aus einer ganzen Reihe von Gründen recht groß, nicht nur wegen der Unsicherheit der Identität der Basen verschiedenen Ursprungs, sondern auch wegen der stark variierenden Schreibweise. Statt Bebeerin findet man auch Bibirin und Bebirin, Verwechslungen mit dem ebenfalls der Isochinolingrouppe angehörenden und sicher verbreiteten Berberin. Die Stammpflanze der echten Pareirarinde wird oft fälschlich Chondrodendron geschrieben. Außer der echten und falschen Pareira gibt es noch ein anderes brasilianisches, alkaloidführendes Fiebermittel ähnlichen Namens, die Pereiro-Rinde, die aber einer Apocynacee, *Geissospermum Vellosii*, entstammt.

5) M. Scholtz, *Arch. d. Pharm.* **236**, 530 (1898). — **237**, 199 (1899). — **244**, 555 (1906). — **249**, 408 (1911). — **250**, 684 (1912). — **251**, 136 (1913). — M. Scholtz u. O. Koch, ebd. **252**, 513 (1914). — M. Scholtz, ebd. **253**, 622 (1915).

Aus Methylalkohol kann es in kleinen Prismen erhalten werden, sonst scheidet es sich stets amorph aus. Leicht löslich in Aceton und Chloroform, schwer in Methylalkohol. $[\alpha]_D = -298^\circ$. Auch die d- und die d, l-Form wurden natürlich aufgefunden. Letztere ist in Aceton und Chloroform kaum löslich und schmilzt bei 300° . Wie oben schon bemerkt ist die l-Form auch im Tubocurare nachgewiesen¹ und mit dem Curin identisch befunden worden.

2. Chondrodin, $C_{18}H_{21}NO_4$, ist ein zweites von Scholtz (1911) entdecktes Alkaloid der Wurzel, das also einen der Stammpflanze entsprechenden Namen erhielt. Es ist amorph, F. $218-220^\circ$, $[\alpha]_D = -75^\circ$, schwer löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Unterscheidet sich wahrscheinlich vom α -Bebeerin durch den Mehrbesitz von einer Hydroxylgruppe (oder den Anteilen eines Wassermoleküls?) Bildet kristallisierende Salze. (Der Name Chondodrin wäre besser gewählt als Chondrodin).

3. β -Chondodendrin, $C_{18}H_{19}NO_3$, wurde von Faltis 1912 aus dem Bebeerinum sulfuricum von Merck in einer Ausbeute von 20 % erhalten. Man kann die Verbindung vorläufig auch als β -Bebeerin bezeichnen. Das α -Bebeerin fand Faltis im käuflichen Alkaloidgemisch nicht. Er gab den isomeren Alkaloiden α -, β - und Isobebeerin damals übrigens die Formel $C_{21}H_{23}NO_4$, während nach Scholtz die Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_3$ sein sollte. Die Alkaloide ließen sich bei der organischen Elementaranalyse schwer verbrennen, weshalb die Zusammensetzung lange strittig blieb. Bemerkenswert ist aber, daß R. Böhm seinerzeit die elementare Zusammensetzung des Curins als $C_{18}H_{19}NO_3$ richtig erkannt hatte.²

β -Chondodendrin ist amorph und bildet amorphe Salze. Scholtz erhielt ein kristallisierendes Jodmethylat, das bei 80° in der Hydratform, und $258-259^\circ$ in der wasserfreien Form (unter Zersetzung) schmilzt. Das amorphe Alkaloid schmilzt bei $142-150^\circ$, ist in Wasser unlöslich, schwer in Petroläther, leicht in Alkohol. $[\alpha]_D = +28,6^\circ$ in Alkohol.

1) Womit nicht etwa die Meinung bestätigt wird, daß das Bebeerin doch verbreiteter auftritt als man neuerdings annimmt; vielmehr zeigt dieser Befund nur, daß man über die Zubereitung des Curare durch die südamerikanischen Indianer auch heute wenig sicheres weiß. Vielleicht enthält das Calebassencurare Strychnosalkaloide, während Tubocurare in der Hauptsache Pareirabasen aufweist und aus der Pareira gewonnen wird. l-Bebeerin selbst wirkt kaum curareähnlich, wohl aber sein Jodmethylat, wie übrigens die quaternären Alkaloide allgemein. Der wirksame Anteil des Tubocurare ist offenbar die quaternär schon natürlich auftretende Base Tubocurarin, die ihrer Zusammensetzung nach dem Curin (l-Bebeerin) sehr nahe stehen dürfte, worüber weitere Untersuchungen von E. Späth zu erwarten sind.

2) Scholtz formulierte dann 1913 $C_{18}H_{21}NO_3$ und erst Faltis und Neumann (1921) berichtigten die Formel der Bebeerine zu $C_{18}H_{19}NO_3$.

4. Isochondodendrin. $C_{18}H_{19}NO_3$; dessen Sulfat ist identisch mit dem Bebeerinum sulfuricum cristallisatum von Merck und kann auch als Isobebeerin bezeichnet werden. Es kristallisiert in rhombischen Nadeln, F. 290° . $[\alpha]_D = +47,7^\circ$. Faltis fand es als den am schwersten in Alkohol löslichen Anteil des Extraktes, den man durch Ausfällen der Alkaloide aus dem in Lösung gebrachten Handelspräparat und erschöpfende Extraktion derselben mit Benzol gewinnen kann. Ein leichter in Alkohol löslicher, undeutlich kristallisierender Anteil wurde von Faltis als Alkaloid B bezeichnet. Es handelt sich dabei nach Faltis vielleicht um kein weiteres Alkaloid, sondern nur um eine salzartige Verbindung von Chondodendrin mit Chondrocin. Nach Scholtz ist das Isochondodendrin optisch inaktiv. Es ist leicht löslich in Pyridin, schwerer in Chloroform und Petroläther.

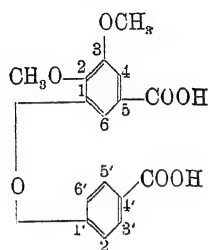
Chemische Konstitution. Auf Grund der Bestimmungen über die Funktionen der Sauerstoff- und Stickstoffatome kann das Molekül der drei oben genannten Alkaloide wie folgt dargestellt werden, während Chondrocin noch eine zweite Hydroxylgruppe enthält.

$$C_{16}H_{12}O \begin{cases} OCH_3 \\ OH \\ NCH_3 \end{cases}$$

Die Alkaloide sind Phenole und gegen Oxydationsmittel wie Salpetersäure empfindlich. Über die Differenzen im chemischen Bau der isomeren Chondodendrine (Bebeerine) ist noch nichts Sicheres bekannt. Das β -Chondodendrin ist vielleicht nur ein Umlagerungsprodukt der α -Form, das sich schon in der Pflanze oder beim Lagern der Droge bildet. Faltis (1912) glaubte, daß vielleicht das Buxin entgegen der Annahme von Scholtz mit Bebeerin identisch sein könnte und nur durch Lagern das von Scholtz untersuchte Präparat sich so verändert hätte, daß es nicht mehr zur Kristallisation zu bringen war. Die Umwandlung des amorphen Bebeerins in das kristallisierte vollzieht sich aber unter Anwendung von Methylalkohol so leicht, daß diese Reaktion nach Scholtz (1912) geradezu zur Erkennung des Methylalkohols benutzt werden kann.

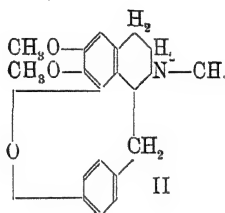
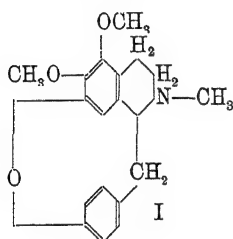
Die Konstitutionsforschung bediente sich hauptsächlich des Isochondodendrins. Der Abbau nach Hofmann führt über eine optisch aktive und eine isomere inaktive Methinbase in der 2. Stufe zu Trimethylamin und zur Verbindung $C_{18}H_{16}O_3$, die bei der Oxydation die Tricarbonsäure $C_{17}H_{14}O_9$ liefert. Daß es sich um Isochinolinderivate bei den Chondodendrinen (Bebeerinen) handeln muß, war durch solche Abbaureaktionen schon von Scholtz und Koch gezeigt worden. Die Lage der verschiedenen Gruppen ist aber noch nicht ganz geklärt. Das 3. Sauerstoffatom gehört einer Brücke an (ätherische Bindung) und das Auftreten von Brenzcatechinderivaten beweist die benachbarte Stellung der methylierten und der freien Phenolgruppe. Sehr wahrscheinlich ist der Brückensauerstoff ebenfalls benachbart, wie es Späth im Hinblick auf die Analogie bei anderen Isochinolinalkaloiden (s. z. B. Narcotin) annimmt.

Faltis suchte dies, wie die Stellung des Brückensauerstoffs, durch die Aufklärung der Konstitution der Tricarbonsäure $C_{17}H_{14}O_9$ festzustellen. Mit A. Troller wurde diese Verbindung bei der Methoxylbestimmung entmethyliert, wobei aber auch eine Carboxylgruppe abgespalten wurde. Die zurückgebliebene Verbindung gab bei der Methylierung die neben-



stehende Substanz, deren Konstitution durch Vergleich mit der synthetisch dargestellten gesichert werden konnte. In der Tricarbonsäure dürfte die abgespaltene Carboxylgruppe die Stellung 4 (oder 6) eingenommen haben. Faltis und Zwerina stellten die 3, 4-Dimethoxy-1, 1'-diphenyläther-5, 6, 4'- und die 3, 4-Dimethoxy-1, 1'-diphenyläther-5, 6, 3'-tricarbonsäuren synthetisch dar. Diese Säuren, in

denen also der Brückensauerstoff den Methoxylgruppen nicht benachbart ist (Oxyhydrochinon-Stellung), erwiesen sich nicht identisch mit der Tricarbonsäure, die beim Abbau des Isochondodendrins entsteht, was dafür spricht, daß also die Sauerstoffatome alle benachbart sind.



Die vorläufigen Konstitutionsformeln für Isochondodendrin nach Faltis und Troller (I) und für Bebeerin nach Späth, Leithe und Ladeck (II) unterscheiden sich noch, doch erlauben die bisherigen experimen-

tellen Befunde keinen Rückschluß auf die Stellung der Sauerstoffgruppen. Die angegebenen Formeln beziehen sich auf den Methyläther. Es ist ebenfalls noch unbekannt, welche der beiden Methoxylgruppen in den natürlichen Alkaloiden nichtmethyliert ist und ob sich die Alkaloide durch die verschiedene Anordnung der freien Phenolgruppe unterscheiden.

Daß das „Curin“ Böhm's ein Isochinolinderivat ist, konnten Späth und Mitarbeiter (l. c.) durch die Zinkstaubdestillation nachweisen, die 1-Methylisochinolin lieferte. Bei gelinder Oxydation und bei der Kalischmelze wurde p-Oxybenzoesäure erhalten, bei der Oxydation des Curinmethyläthers aber keine Anissäure, was obige Formulierung (II) veranlaßte.

Pharmakologie. Die Drogen in welchen man Bebeerin angab, werden heute therapeutisch kaum mehr benutzt. Das Bebeerin selbst ist als Ersatzmittel des Chinins, als Tonikum, Antidiarrhoikum von einer Reihe von Ärzten (Rodie, MacLagan, Matthews 1854, Stratton 1850, Becquerel 1851, Patterson 1852, Bennet 1852, Clarus 1860)¹

1) Literatur s. Mercks Jahresber. 1915, S. 42.

seinerzeit empfohlen worden. Aus neuerer Zeit liegen nur pharmakologische (und zwar wenig eingehende) Untersuchungen vor. Von Conzen und Binz¹ wurde konstatiert, daß Bebeerin auch auf Infusorien und andere lebende Zellen eine dem Chinin ähnliche Wirkung ausübt. Hunde reagierten nach großen Dosen mit Erbrechen und Durchfall; 0,8 g töteten einen Hund von 660 g Gewicht durch allgemeine Lähmung, ohne daß Krämpfe vorangegangen wären.

Nach Hildebrandt² waren 0,45 g des kristallisierten Bebeerins Kaninchen subcutan gegeben ohne Wirkung, während die gleiche Dosis des amorphen Alkaloids den Tod herbeiführte. Bei Fröschen wirkten die optisch aktiven Formen, wie die Racemform, curareartig. Wie oben schon bemerkt, ist aber Curin, das mit l-Bebeerin identisch befunden wurde, nicht der wirksame Bestandteil des Tubocurare. Auch für das Isochondodendrin gilt, daß es nicht selbst, sondern erst in der quaternären Form (Jodmethylat) curareartig wirkt. Isochondodendrin ist nach Scholtz und Koch (l. c.) nicht der Träger der therapeutischen Wirkung der Pareirawurzel; es hat nur narkotische, keine fieberwidrige Eigenschaften. Frösche und Fische werden zentral gelähmt, Kaninchen reagieren auf geringe Dosen mit Erregung des Atemzentrums.

Tubocurare — Curare

Zu den pharmakologisch am häufigsten, schon in den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts und später eingehend untersuchten alkaloidhaltigen Drogen gehört das südamerikanische Pfeilgift Curare.³ Im Gegensatz dazu ist die chemische Untersuchung selten und bis vor kurzem mit unbefriedigendem Erfolg durchgeführt worden. Das rührt daher, daß die wirksamen Bestandteile kaum zum Kristallisieren zu bringen sind und das Ausgangsmaterial auch je nach seinem Ursprung in der Zusammensetzung wechselt.⁴

Die ersten Versuche, die wirkenden Anteile zu isolieren, stammen von Boussingault und Roulin (1828), aber weder diese, noch jene von W. Preyer (1865) haben zu einheitlichen Substanzen geführt. Erst R. Böhm gelang es, chemische Substanzen aus diesen Pfeilgiften zu

1) O. Conzen, Dissertation Bonn 1868. — C. Binz, Berl. klin. Wochenschr. 1869. S. 534.

2) H. Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57. 214 (1907).

3) Von Urari abgeleitet, ur = kommen, ar = fallen, bezieht sich also auf die Wirkung als Pfeilgift. Andere indianische Bezeichnungen: Worara, Wurali.

4) Nach Lewin sollen auch die Curaresorten gleicher Verpackungsart wechselnd zusammengesetzt sein. Nach Lapicque weiß man nicht einmal sicher, ob alles Curare pflanzlichen Ursprungs sei. Diese Angabe bezieht sich offenbar auf die Beobachtung, daß auch Schlangenköpfe und ähnliches bei der Curarebereitung mitverköcht wurden wie Forschungsreisende berichteten.

gewinnen und durch die Analyse zu charakterisieren. Böhm¹ unterschied nach den Verpackungsarten und auch nach den ungleichen chemischen Bestandteilen 3 Sorten: 1. Kalebassencurare in Kürbisschalen, 2. Topfcurare in kleinen Tontöpfchen und 3. Tubocurare in Bambusröhren.

In jeder dieser 3 Sorten fand Böhm in der Art des Pfeilgifts wirkende sehr giftige Stoffe, die er Curarine nannte, Curarin schlechtweg das Pfeilgift des Kalebassencurares, Protocurarin jenes des Topfcurare und Tubocurarin das des Tubocurare. Die Curarine sind quaternäre Basen; sie werden aber begleitet von tertiären Basen, die weniger stark oder auch gar nicht spezifisch wirken und die als Curine bezeichnet werden. Das Curin schlechtweg ist nun jenes Alkaloid aus Tubocurare, das, wie oben angeführt, Späth, Leithe und Ladeck mit dem l-Bebeerin identifizieren konnten. Andere Basen wurden Protocurin und Protocuridin genannt, die Böhm aus Topfcurare isolierte.

Das Curarin aus Kalebassencurare soll der Zusammensetzung $C_{19}H_{26}N_2O$ entsprechen und könnte chemisch mit den ebenfalls 2 Stickstoffatome enthaltenden und ähnlich zusammengesetzten Strychnosalkaloiden verwandt sein, da die Stammpflanzen Strychnosarten sind. Alle übrigen von Böhm beschriebenen Alkaloide haben aber eine dem Curin (Bebeerin) ganz ähnliche Zusammensetzung und vom Tubocurare ist es recht fraglich, ob zu seiner Gewinnung überhaupt Strychnosarten verwendet werden. Böhm äußert sich über die Curarebereitung (1920) wie folgt:

„Das wesentliche Ingredienz bei der Bereitung durch die indianischen Giftköche ist neben vielen anderen vegetabilischen Zutaten, die auf die Wirkung keinen wesentlichen Einfluß haben, für Kalebassen- und Topfcurare der Rindenkork der in lebhaftem Safttrieb stehenden Stämme verschiedener kletternder und auf Granitboden wildwachsender Strychnosarten. Die Kenntnis dieser Stammpflanzen, deren Standorte, an sich schwer zugänglich, von den Indianern außerdem geheim gehalten werden, ist noch lückenhaft. Genauer bestimmt sind: *Strychnos toxifera* Benth., wahrscheinlich ausschließlich Stammpflanze des Kalebassencurare; *Strychnos Castelnaii* Wedd., *Strychnos Crevauxii* G. Planchon, *Strychnos Gubleri* G. Planchon und *Strychnos Rouhamon* Benth. Die Giftköche bereiten unter allerlei Zeremonien aus den Ingredienzen wässrige, über dem Feuer zu dicker Konsistenz eingekochte Auszüge und beschmieren damit die Holzpfeile, die sie nur mittels Blasrohren und angeblich nur bei der Jagd auf Tiere verwenden.

1) R. Böhm, Chemische Studien über Curare. Leipzig 1886. — Abhandl. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. Das Tubocurare 22. 201 (1895). — R. Böhm in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. 2 I. S. 179 (1920).

Zu physiologischen und pharmakologischen Zwecken ist bis jetzt hauptsächlich das ~~Lebassencurare~~, viel seltener das seiner Wirksamkeit nach sehr wechselnde und oft gefälschte Topfcurare, verwendet worden. Das Tubocurare, über dessen Abstammung nichts Sicheres bekannt und das überhaupt erst seit 30 Jahren in Europa bekannt ist, ist wenig wirksam und auch aus andern Gründen für biologische Zwecke unbrauchbar¹.

In neuerer Zeit kommt aber gerade dieses Tubocurare fast allein in den Handel, daher die Klagen der Physiologen, daß das Curare immer schlechter werde. Vom Tubocurare wird gesagt, daß es den Kreislauf schädige¹, was offenbar auf das Curin zurückzuführen ist. Mit der Einführung moderner Schießwaffen dürfte die primitive Jagd mit Blasrohr und vergifteten Pfeilen immer mehr zurückgehen. Es ist deshalb von verschiedenen Seiten, solange noch echtes Curare zu haben ist, das Studium der Zusammensetzung desselben aufgenommen oder doch gefordert worden.² Das frische Curare der Indianer scheint überhaupt viel wirksamer als der im Handel befindliche Extrakt zu sein. Es erscheint zunächst merkwürdig, daß die durch Curare getöteten oder wehrlos gemachten Tiere ohne Schaden verzehrt werden können, doch sind die Curaresorten bei oraler Einnahme wie man weiß überhaupt wenig gefährlich, da die wirksamen Alkaloide von der Magen-Darm-Schleimhaut sehr langsam resorbiert, dagegen im Harn schnell wieder ausgeschieden werden. Nach der Beschreibung von Reisenden sollen die Indianer sogar das beim Bestreichen der Pfeile an den Fingern bleibende Curare ab lecken.

Die eigenartige Wirkung des Curare besteht in einer selektiven Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven. Die Muskulatur selbst bleibt erregbar. Die Versuchstiere ersticken, weil sie nicht mehr atmen können, aber aus mechanischen Ursachen, nicht etwa wegen Sauerstoffmangels, Behinderung der Zirkulation oder Lähmung des Atemzentrums, sondern nur weil die Tiere die Atembewegungen nicht mehr auszuführen vermögen, da durch die Lähmung der entsprechenden Nervenenden die Thoraxmuskeln paralytisch sind.

Curare wird noch in ausgedehntem Maßstabe in der Vivisektion verwendet, um bei Versuchstieren Bewegungslosigkeit zu erzeugen. Thera-

1) J. Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 27. 1 (1890).

2) Außer den Untersuchungen von Späth und Mitarbeitern siehe L. u. M. Lapicque, Compt. rend. Soc. Biol. 99. 486, (1928); M. Lapicque u. C. Veil, ebd. 99. 488 (1928). Untersuchungen der Präparate der ethnographischen Sammlungen des Trocadéro und der Sorbonne. Unter anderem wurde für ein Tubocurare eine tödliche Toxicität von 0,3 mg pro 100 g Ratte festgestellt. Das Präparat zeigte aber nicht die typische Curarewirkung. Die tödliche Dosis für den Frosch betrug 1—1,5 mg pro 100 g Gewicht. — Über die Untersuchung der Präparate des „Museums für Völkerkunde“ in Berlin s. L. Lewin, Chem. Zeitg. 47. 66 (1923). — Die Pfeilgifte. Leipzig 1923.

peutisch hat man es oft anzuwenden gestrebt, da es bei krampfhafter muskulärer Übererregung am Platze scheint, so bei Strychninvergiftungen, Wundtetanus, Vergiftung durch den Biß toller Hunde. Die zahlreichen Vorschläge haben aber zu keiner dauernden Anwendung geführt, wohl einmal wegen der sehr ungleichen Zusammensetzung und damit auch der Wirkung der Curare-Präparate, die eine sichere Dosierung verunmöglichen, dann aber auch wegen der Gefährlichkeit der Präparate, die auch mit eventuell hergestellten gereinigten Substanzen bestehen bleiben dürfte. Bei Menschen, die an einer Curare-Vergiftung zugrunde gingen oder auch noch gerettet wurden, zeigten sich als Symptome Zusammenziehung der Kehle, Verdunkelung des Gesichts, Sprachstörungen, Fieber und fibrilläres Muskelzucken. Rettung kann noch am ehesten künstliche Atmung bringen, die bei der schnellen Ausscheidung des Giftes über die gefährliche Zeit der Lähmung hinwegzubringen vermag. Da dies aber nicht immer gelingt, so ist die Anwendung bei Tetanus wieder verlassen worden.

Tubocurare:

Curin, $C_{18}H_{19}NO_3$, siehe oben bei Bebeerin.

Tubocurarin, $C_{19}H_{21}NO_4$, braunrote, amorphe Masse. Ammoniumbase mit Curarewirkung. Sehr bitter und sehr giftig. Enthält eine Methoxylgruppe.¹

Topfcurare:

Protocurin, $C_{20}H_{23}NO_3$, kristallisiert in glänzenden Nadeln. F. 306°. Hat nur eine sehr schwache Nervenendwirkung.

Protocuridin, $C_{19}H_{21}NO_3$, kristallisiert ebenfalls und zwar in Prismen. F. 275°. Hat überhaupt keine curareartige Wirkung. Dagegen ist sehr giftig das

Protocurarin, $C_{19}H_{25}NO_2$. Es ist wie die beiden andern Curarine amorph, gefärbt, in Wasser und Alkohol leicht, in Äther unlöslich. Schmeckt sehr bitter. In Gegenwart starker Säuren werden die Curarine leicht zersetzt und unwirksam. Das unveränderte Protocurarin ist ebenfalls wie die beiden anderen, Tubo-Curarin und Curarin aus Kalebassen-Curare, eine Ammoniumbase von ausgesprochener Curare-Wirkung.

Kalebassencurare:

Hier sind die tertiären, schwach wirksamen Begleiter (Curine) am wenigstens bekannt. Ein amorphes Curin wurde in sehr wechselnder Menge angegeben. Das Curarin, $C_{19}H_{26}N_2O$, findet sich zu ca. 4–10% in der Droge.

„Das heute vorliegende experimentell-biologische Tatsachenmaterial bezieht sich zum weitaus größten Teil auf das rohe Pfeilgift Curare.

1) Siehe auch J. Buraczewski u. Z. Zbijewski, Bull. Acad. Scienc. Crac. 1910, S. 352 (Brom- und Jodverbindungen von Curin und Tubocurarin).

Untersuchungen mit den reinen Curare-Alkaloiden sind außer vom Verfasser (Böhm) und dessen Schülern von anderen Forschern nur in geringer Zahl ausgeführt worden.“¹ Für die Darstellung der Wirkungen im einzelnen kann auf die schon früher zitierte Literatur und die oft ausführliche Behandlung des Gegenstandes in den Pharmakologien verwiesen werden. Poulsson² beschreibt den lähmenden Einfluß des Curare auf die Endorgane der motorischen Nerven in allen willkürlichen quergestreiften Muskeln kurz wie folgt: „Die Lähmung entwickelt sich zunächst in den Muskeln der Extremitäten, dann in denen des Kopfes und des Rumpfes, zuletzt in den Atmungsmuskeln. Der Tod tritt ein, sobald die Bewegungen des Brustkorbes und des Zwerchfells aufhören. Die autonom innervierten Bronchialmuskeln werden nicht gelähmt (Trendelenburg). Am Herzen werden von sehr hohen Dosen die hemmenden Vagusfasern gelähmt. Trotz der guten Herzarbeit sinkt doch nach großen Dosen der Blutdruck, weil die Gefäßnerven in derselben Weise wie die Nerven der quergestreiften Muskeln gelähmt werden. Die kontraktile Muskelsubstanz selber wird kaum, die motorischen Nervenstämme werden erst nach langdauernder Einwirkung und die sensiblen Nerven werden gar nicht beeinflusst. Curarin ist daher eine für physiologische und pharmakologische Versuche sehr wertvolle Substanz, die benutzt wird, um den Einfluß der Nerven auszuschalten, wo die direkte Muskel-erregbarkeit untersucht werden soll.“³

Obwohl die chemische Zugehörigkeit des „Curarins“ älterer Autoren zur Isochinolingruppe mehr als zweifelhaft ist, wurden wegen des Zusammenhangs mit den Basen des Tubocurare, die wahrscheinlich wie das Curin Benzyl-tetrahydroisochinoline darstellen, auch die anderen Curarine und Curine hier besprochen.

Kehren wir nun zu den Papaveraceen-Alkaloiden zurück, so bleibt uns noch übrig, jene Basen zu behandeln, die im Schöllkraut (*Chelidonium majus*) gefunden wurden. Eines dieser Alkaloide ist das in Papaveraceen verbreitete und schon oft genannte Protopin; auch die früher als β - und γ -Homochelidonine bezeichneten Alkaloide sind unter dem neueren und ihrer Konstitution nach allein berechtigten Namen

1) R. Böhm bei Heffter l. c.

2) E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie 8. Aufl. 1928, S. 67.

3) Von der curareähnlichen Wirkung anderer Alkaloide und der quaternären Basen ist schon wiederholt die Rede gewesen. Von neueren Arbeiten über Vergleiche dieser Wirkungen s. R. Katagi, Okayama, Ref. in Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **40**. 851 (1927). — K. Terauchi, ebd. **51**. 371 (1929). Aus der neueren Spezial-Literatur über Curarin und Curare siehe noch: H. H. Meyer, Journ. Pharmac. and exp. Therap. **29**. 1 (1926). — M. Poujol, Compt. rend. Soc. Biol. **101**. 90 (1929). — W. F. Wenner u. E. W. Blanchard, Proc. Soc. exper. Biol. and. Med. **26**. 182 (1928).

Allocryptopin schon genannt worden (s. S. 540). Während diese Basen den Tetrahydroisochinolininen noch sehr nahe stehen und sich leicht in diese verwandeln lassen, scheint das Hauptalkaloid Chelidonin und die weiteren Nebenbasen einem etwas anderen Typus anzugehören. Sie sind bis zum Jahre 1924 von J. Gadamer ganz ähnlich wie die Alkaloide der Bulbocapningruppe (siehe Corydalis-Alkaloide, unter denen ja auch Protopin und Basen der Cryptopingruppe auftreten) als Apomorphinderivate (Aporphinderivate) formuliert worden.

Solche Formeln vermochten aber das Verhalten dieser Chelidonium-Alkaloide nicht befriedigend darzustellen. Gadamer kam daher auf Grund genetischer Vorstellungen zu einem etwas anderen Konstitutionsbild, nach welchem diese Basen keine Isochinolinderivate mehr vorstellen würden, der Pyridinring vielmehr in einen stickstoffhaltigen Siebenring erweitert erscheint. Diese Neuformulierung Gadamers († 1928) bleibt aber noch zu beweisen.

Bemerkenswert ist jedenfalls, daß auch andere Chelidoniumbasen, nicht nur Protopin, in verschiedenen Papaveraceen und Fumariaceen gefunden wurden.

Alkaloide von *Chelidonium majus*

Das Schöllkraut ist ein altes Arzneimittel. Der gelbe Milchsaft dieser Pflanzen galt im Altertum als Mittel gegen die Hypochondrie. Seiner reizenden, narkotischen Wirkungen wegen wurde er vielfach benutzt. Heute werden weder der Milchsaft noch dessen wirksame Alkaloide officinell verwendet. Die Alkaloide finden sich vornehmlich in der Wurzel. Nach J. Gadamer¹ handelt es sich um die folgenden Basen, zu denen sich noch die 4 weiter unten genannten Basen gesellen, so daß jetzt 11 Chelidonium-Alkaloide bekannt sind.

Chelidonin, $C_{20}H_{19}NO_5 \cdot H_2O$ und Homochelidonin, $C_{21}H_{23}NO_5$
 Sanguinarin, $C_{30}H_{18}NO_4 \cdot H_2O$ und Chelerythrin, $C_{21}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$
 Protopin, $C_{20}H_{19}NO_5$ und Allocryptopine, $C_{21}H_{23}NO_5$ (α u. β).

Diese sechs bzw. sieben Basen sind zwar untereinander verwandt und zum Teil schon ineinander übergeführt worden, doch lassen sich 3 Gruppen von je 2 Alkaloiden unterscheiden, die stets dadurch differieren, daß im Alkaloid mit dem höheren Molekulargewicht die eine der beiden Methylenoxydgruppen durch eine Methoxylgruppe ersetzt ist. Dadurch ergibt sich in jeder der 3 Gruppen eine Differenz von CH_4 . Bis vor kurzem wurden 3 isomere α -, β - und γ -Homochelidonine unterschieden. Gadamer konnte aber zeigen, daß nur das α -Homochelidonin

1) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. 257. 298 (1919). — J. Gadamer, H. Legerlotz u. K. Winterfeld, ebd. 258. 148 (1920). — J. Gadamer, H. Dieterle, A. Stichel, M. Theyssen u. K. Winterfeld, ebd. 262. 249, 452 (1924).

in dem eben genannten Verhältnis zum Chelidonin stehe. Die beiden andern gehören der Protopinreihe an und unterscheiden sich vom Cryptopin nur durch die umgekehrte Stellung der Methylenoxyd- und der beiden Methoxylgruppen; sie wurden daher in α - und β -Allocryptopin umgetauft. Das Alkaloid, welches bisher Sanguinarin genannt wurde, besteht tatsächlich, wie J. Gadamer und A. Stichel zeigten, aus einem Gemisch von Chelerythrin und einer Base, die durch Abbau des Chelidonins erhalten werden konnte und die zunächst Pseudochelerythrin genannt wurde. Diesem Pseudochelerythrin wurde dann aber der alte Name Sanguinarin zuerkannt. Sanguinarin und Chelerythrin sind besonders bemerkenswert, weil sie gefärbte Salze (ihrer quartären Basenform) bilden. Es wurde früher wiederholt ein gelber Farbstoff Chelidoxanthin angegeben, der nach Schlotterbeck (1902) Berberin ist.¹ Aus den Rückständen der Chelidoninfabrikation isolierten Gadamer und Theyssen² ein Oxychelidonin, Gadamer und Winterfeld³ aus dem Gemisch der Nebenbasen Methoxychelidonin und ein Alkaloid mit 2 Stickstoffatomen.

Chelidoningruppe

Chelidonin wurde 1824 von Godefroy in der Wurzel des Schöllkrauts aufgefunden. In der Wurzel von *Stylophorum* (*Chelidonium*) *diphyllum*, als Droge „large golden seal“ bezeichnet, gab J. U. Lloyd das Stylophorin an, das aber ein Gemenge von Alkaloiden darstellte. Das Hauptalkaloid dieser Pflanze nannten spätere Untersucher Stylophorin, bis E. Schmidt und Selle⁴ dessen Identität mit Chelidonin feststellten.

Chelidonin kristallisiert in monoklinen Tafeln mit 1 Mol. H_2O . Es schmilzt wasserfrei bei 136° . Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Äther. Reagiert alkalisch, schmeckt schwach bitter und ist wenig giftig. $[\alpha]_D = +115^\circ$. Die Kristalle zeigen beim Zerdrücken starkes Phosphoreszenzlicht (Tribolumineszenz).

Konstitution. Chelidonin enthält eine NCH_3 -Gruppe, eine OH- und zwei Dioxymethylen-Gruppen. Es zeigt gewisse Analogien zu den Alkaloiden der Corydalisgruppe. Auf Grund von Betrachtungen über die möglichen Wege des natürlichen Aufbaus von Eiweißabbauprodukten verließ aber Gadamer seine früheren Formulierungen des Chelidonins als eines Apomorphinderivats, die eine Reihe von Reaktionen nicht genügend zu deuten vermochten. Gadamer denkt sich Chelidonin, wie das isomere Protopin aus Phenylacetaldehyd, N-Methylphenyläthylamin

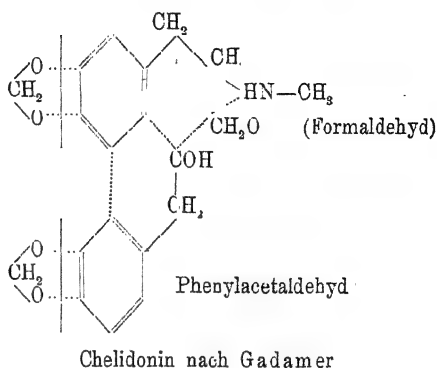
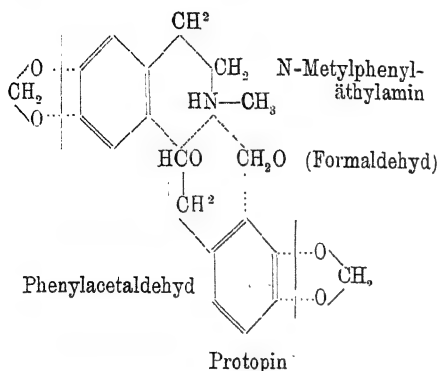
1) Bestätigt von J. Gadamer, Apoth.-Ztg. **39**. 1569 (1924).

2) J. Gadamer u. M. Theyssen, Arch. d. Pharm. **262**. 578 (1924).

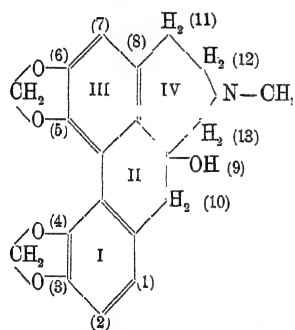
3) J. Gadamer u. K. Winterfeld, ebd. **262**. 589 (1924).

4) E. Schmidt u. F. Selle, Arch. d. Pharm. **228**. 98, 441 (1890).

und Formaldehyd aufgebaut, verfolgt also Gesichtspunkte, wie sie vom Verfasser zuerst für die Alkaloidbildung abgeleitet wurden.¹

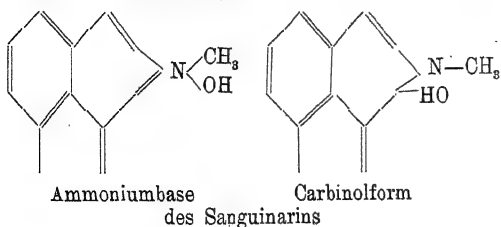


Mit dieser hypothetischen Konstitutionsformel lassen sich nun tatsächlich alle Eigenschaften und Umwandlungen des Chelidonins in Einklang bringen. Die Stellung der beiden Dioxymethylengruppen wird vorläufig aus Analogiegründen der des Protopins gleichgesetzt. Dann wäre die Konstitutionsformel des Chelidonins also die folgende:



Bei der Oxydation des Chelidonins mit Mercuriacetat entsteht das rechtsdrehende Dehydrochelidonin; dabei bleibt das asymmetrische C-Atom 9 erhalten. Durch Reduktion mit Zink und Schwefelsäure kann Chelidonin wieder regeneriert werden. Die Dehydrierung zur Verbindung $C_{20}H_{17}NO_5$ findet offenbar an den C-Atomen 11 und 12 statt. Dieses Dehydrochelidonin spaltet leicht 1 Mol. H_2O ab unter Bildung des optisch inaktiven Didehydro-anhydrochelidonin, welches als Dihydropseudochelerythrin, $C_{20}H_{15}NO_4$, bezeichnet wurde. Die Wasserabspaltung ist an den C-Atomen 9 und 10 anzunehmen.

Durch Oxydation der Verbindung $C_{20}H_{15}NO_4$ mit Mercuriacetat gelangt man zum Pseudochelerythrin, $C_{20}H_{14}O_4 \cdot OH$, welches sich mit dem natürlichen Alkaloid Sanguinarin identisch erwies. Im Sanguinarin ist daher die folgende Atomgruppierung anzunehmen:



Auch das Didehydrochelidonin, $C_{20}H_{17}NO_5 + H_2O$ ist eine quaternäre Base, die gelbgefärbte Salze bildet, leicht aber, schon durch Ammoniak in die farblose Carbinolform übergeführt werden kann.

1) G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. 1912, S. 76.

Homochelidonin, $C_{21}H_{23}NO_5$, früher als α -Homochelidonin bezeichnet, ist nur in kleinen Mengen im Schöllkraut enthalten. Es ist die einzige Base von *Chelidonium majus*, die bisher nur in dieser Pflanze gefunden wurde. Es kristallisiert in Prismen. F. 182°; leicht löslich in Alkohol, Essigester und Chloroform, schwer in Äther, wodurch es vom Chelerythrin getrennt werden kann. Rechtsdrehend. Es entspricht vollkommen dem Chelidonin, nur ist eine der Dioxymethylengruppen durch zwei Methoxye ersetzt. Die Analogie zeigt sich im Verhalten beim Abbau nach Hofmann, bei der Acetylierung, bei der Oxydation mit Mercuriacetat. Auch hier entsteht die quartäre Farbbase, die leicht ins Carbinol übergeführt werden kann. Die Oxydation führt übrigens über das Didehydroderivat weiter zum Chelerythrin, das sich zum Homochelidonin ganz so verhält, wie Sanguinarin zum Chelidonin.

Oxychelidonin, $C_{20}H_{17}NO_6$, aus Chloroform und Alkohol in feinen wolligen Nadeln, F. 285°, $[\alpha]_D = +102,5^\circ$. Identisch mit der bei der Oxydation von Chelidonin mit Mercuriacetat entstehenden Verbindung. Ein von Wintgen¹ durch Behandeln von Chelidonin mit Wasserstoffsuperoxyd gewonnenes Oxychelidonin war jedenfalls ein Aminoxyd und ist besser als Chelidoninoxyd zu bezeichnen.

Das natürliche Oxychelidonin besitzt keine basischen Eigenschaften mehr. Es bildet keine Salze, läßt sich auch nicht, wie das Aminoxyd, zu Chelidonin durch Reduktion zurückverwandeln. Oxychelidonin unterscheidet sich dadurch von Chelidonin, daß eine CH_2 -Gruppe in die CO-Gruppe umgewandelt wurde, wahrscheinlich die der tertiären Alkoholgruppe benachbarte CH_2 -Gruppe in Stellung 13. Damit ergibt sich eine Analogie zum Oxyberberin und Oxydehydrocorydalin. Die Oxydation des Chelidonins durch Mercuriacetat erfolgt also in 2 verschiedenen Richtungen, entweder im Sinne der Bildung des Oxychelidonins oder in der Dehydrierung bei C_{11} und C_{12} zu Dehydrochelidonin.

Methoxychelidonin, $C_{21}H_{21}NO_6$, derbe, prismenförmige Kristalle aus Alkohol. F. 221°, $[\alpha]_D = +115,8^\circ$; leicht löslich in Alkohol und Chloroform, wenig in Äther. Enthält wie Chelidonin zwei Oxymethylen-, eine N-Methyl- und eine alkoholische Hydroxylgruppe, außerdem eine Methoxylgruppe. Gibt ähnliche Farbenreaktionen wie Chelidonin. Die Stellung der Methoxylgruppe konnte wegen Mangel an Material nicht bestimmt werden; sie wurde in Analogie zu andern Papaveraceenalkaloiden in benachbarter Lage zu einer Oxymethylengruppe angenommen.

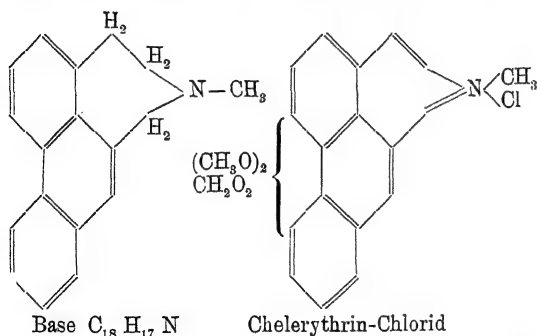
Sanguinarin (Pseudochelerythrin) wurde früher $C_{20}H_{15}NO_4 \cdot H_2O$ formuliert, nach Gadamer entsprechen die Salze aber der Zusammensetzung $C_{20}H_{14}NO_4 \cdot X$. Der freien Base käme dann die Formel $C_{20}H_{14}NO_4 \cdot OH$ zu. Das Sanguinarin enthält keine Methoxylgruppe, sondern die beiden

1) Wintgen, Arch. d. Pharm. **239**. 444 (1901).

Dioxymethylengruppen des Chelidonins, aus welchem es auch gewonnen werden kann. Die Angaben der Literatur, wonach Sanguinarin eine Methoxylgruppe enthalten sollte, beziehen sich auf das bisher als Sanguinarin bezeichnete Gemenge von Chelerythrin und Sanguinarin.

Das Sanguinarin wurde zuerst von Dana 1829 in unreiner Form aus dem Rhizom von *Sanguinaria canadensis* erhalten. Es ist das Hauptalkaloid dieser, ihres blutroten Saftes wegen Blutwurz genannten Wurzel bzw. Pflanze. Es wurde ferner angegeben in den Papaveraceen: *Chelidonium majus*, *Stylophorum diphyllum*, *Eschscholtzia californica*, *Bocconia cordata*, *Glaucium luteum*. Die drei letztgenannten Fundorte sind recht unsicher. Die Abtrennung des Sanguinarins in reinster Form (von Chelerythrin und Protopin) ist schwierig. Die freie Base bildet Kristalle aus Äther. F. 242—243° (unter Zersetzung). Inaktiv. Aus Alkohol mit Kristallalkohol, F. 195—197°. Die Salze sind kupferrot. Das Chlorhydrat kristallisiert in dünnen Nadeln mit 3 Mol. H_2O ; leicht löslich in Wasser und Alkohol.

Chelerythrin, $C_{21}H_{17}NO_4 \cdot H_2O$, eigentlich $C_{21}H_{18}NO_4 \cdot OH(X)$, wurde in allen oben genannten Pflanzen nachgewiesen, für welche auch Sanguinarin angegeben wurde. Es wurde von Probst 1839 in *Chelidonium* entdeckt, ist aber erst 1890 von König und Tietz rein erhalten worden. Farblose Prismen, F. 207° (mit 1 Mol. Kristallalkohol). Leicht in Chloroform, schwer in Alkohol und Äther löslich. Bildet gelbe Salze, die violett fluoreszieren. Inaktiv. Aus der Beziehung zum Homochelidonin (s. o.) ergibt sich seine Konstitution. Sowohl Sanguinarin wie Chelerythrin geben bei der Zinkstaubdestillation die schwache Base



$C_{18}H_{17}N$, der Gadamer und Mitarbeiter die nebenstehende Konstitution zuzuwiesen. Auch das Chelerythrin zeigt die analogen Formen wie die Alkaloide der Berberingruppe; es geht also leicht aus den Salzen in die Carbinol- oder Aldehydform über. P. Karrer¹

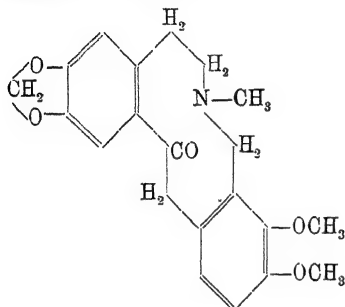
hatte die basischen Eigenschaften des Chelerythrins im Gegensatz zu allen andern Alkaloiden nicht auf die Stickstoffgruppe, sondern auf eine basische Sauerstoff-(Oxonium)-Gruppe zurückführen wollen.

Protopin s. S. 537.

Alloccryptonin, $C_{21}H_{23}NO_5$. Dem Homochelidonin isomere Basen

1) P. Karrer, Ber. d. d. chem. Ges. 50. 212 (1917). — Helv. chim. Acta 4. 703 (1921). — 6. 232 (1923). — Von neuerer Literat. s. a. K. H. Bauer u. K. Th. Hedinger. Arch. d. Pharm. 258. 167 (1920).

wurden in verschiedenen Papaveraceen gefunden und β -, bzw. γ -Homochelidonin genannt. Sie sind stereoisomer. Sie sind beide in *Chelidonium majus* und *Sanguinaria canadensis* nachgewiesen, eines der beiden auch in *Eschscholtzia californica*, die β -Verbindung ferner in *Bocconia cordata*¹ und in der Fumariacee *Adlumia cirrhosa*. Das γ -Homochelidonin haben Jowett und Pyman² auch in der Rutacee *Xanthoxylum brachyacanthum* gefunden. Sie sind dem Chelidonin nicht homolog und sollten



Allocryptopin

daher fortan als α - und β -Allocryptopin bezeichnet werden. Die α -Verbindung (das frühere β -Homochelidonin) konnte mittels Phosphoroxychlorid in das Dihydroberberinmethochlorid übergeführt werden und das durch Reduktion mit Natriumamalgam erhaltene Dihydroprodukt des α -Allocryptopins in gleicher Weise in Tetrahydroberberinmethochlorid. Diese Reaktion entspricht völlig der Bildung von Isocryptopin aus Cryptopin. Allocryptopin ist somit ein Cryptopin, dessen Dioxymethylen- bzw. Methoxylgruppen sich in Berberin-Stellung befinden.³

α -Allocryptopin kristallisiert in monoklinen Prismen. F. 159—160°. Bildet farblose Salze.

β -Allocryptopin kristallisiert mit $\frac{1}{2}$ Mol. Alkohol in farblosen Nadeln. F. 170—171°. Mit $\frac{1}{2}$ Mol. Essigester in tafelförmigen großen Kristallen; F. 169°.

Die von Gadamer und Winterfeld 1924 isolierte Base aus *Chelidonium majus* mit 2 Stickstoffatomen entsprach der Formel $C_{19}H_{24}N_2O$.

Zum Unterschied von den anderen Chelidoniumalkaloiden gibt sie mit den gebräuchlichen Reagentien keine Farbenreaktionen. Feine spitze Nadelchen; F. 198—199°. $[\alpha]_D = -40^\circ$. Leicht löslich in Alkohol und Chloroform. Der Sauerstoff liegt in der Hydroxylform vor. Keine Imidogruppe; beide N-Atome sind tertiär gebunden. Gegen Mercuriacetat indifferent, Permanganat wird in saurer Lösung rasch entfärbt. Ein Tetrahydroisochinolinring ist offenbar nicht vorhanden, da mit Chlorkohlensäureester keine Aufspaltung erfolgt.

Die Trennung der Neben-Basen erfolgte über die Pikrate. Aus diesen wurde gewonnen: Protopin, Allocryptopin, Homochelidonin und Methoxychelidonin. Der Rest der Basen blieb amorph. Sie wurden als

1) In *Bocconia frutescens* fand E. R. Miller [Journ. Amer. pharm. Assoc. **18**, 12 (1929)] beide Allocryptopine, außerdem Protopin und ein 4. Alkaloid, das vielleicht mit dem schon früher hier angegebenen (Battandier 1895) Chelerythrin identisch ist.

2) H. A. D. Jowett u. F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **103**, 290 (1913).

3) Über die Synthese von Allocryptopin und verwandter Basen s. S. 540.

Perchlorate zu trennen gesucht, wobei diese neue Base abgeschieden werden konnte.¹

Pharmakologie. Chelidonin ist wenig giftig. Erwachsene haben nach Gaben von 0,3—0,5 g keine bemerkenswerten Veränderungen wahrgenommen. In den eingehenden Untersuchungen von Ley² und Meyer³ wurden dem Morphin ähnliche Eigenschaften, vor allem Erzeugung von Narkose, konstatiert. Ganz ähnlich wirkt Homochelidonin. Beide wirken lokalanästhetisch, lähmen die willkürliche Muskulatur. Vereinzelte Empfehlungen bei Magen- und Darmleiden haben nicht zu allgemeinerer therapeutischer Anwendung geführt; offenbar ist die behauptete analgetische Wirkung zu gering. In neuerer Zeit hat Hanzlik⁴ auf verschiedene günstige Eigenschaften aufmerksam gemacht. Danach wirkt Chelidonin ähnlich wie Papaverin, setzt den Tonus der glatten Muskulatur wie dieses herab, ebenso den erhöhten Blutdruck, läßt die Bronchialmuskeln erschlaffen, kann daher vielleicht beim Asthma von Vorteil sein. Alkan⁵ findet für Chelidonin ähnliche Indikationen wie für Atropin, dabei ist Chelidonin weit ungefährlicher und soll nicht die Nebenwirkungen des Atropins aufweisen. Die Kontraktionen von Krampfmitteln wie Pilocarpin, Acetylcholin werden aufgehoben.⁶

Über die Wirkung der reinen Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin ist wenig Sicheres bekannt, da die früheren Untersuchungen sich kaum auf die einheitlichen jetzt mit diesen Namen versehenen Alkaloide beziehen lassen. Die Sanguinaria-Wurzel-Tinktur ist in den Vereinigten Staaten officinell und dürfte hauptsächlich als Expectorans und Brechmittel Verwendung finden.

Allocryptopin erzeugt Krämpfe, ähnlich wie Campher, wirkt nicht narkotisch, ist ziemlich stark lokalanästhetisch wirksam.

Alkaloide der Ipecacuanha. — Emetin (Rubiaceae)

Die Alkaloide der Brechwurzel, Radix Ipecacuanhae, sind die wirksamen, brechenenerregenden Stoffe der Droge. Die Namen der Alkaloide sind teils von dieser Wirkung (Emetikum, Emetin, Emetamin), teils von den verschiedenen botanischen Bezeichnungen der Pflanze abgeleitet, die *Cephaëlis Ipecacuanha* (Cephaelin), *Psychotria Ipecacuanha* (Psychotrin,

1) Über mikrochemische Studien zwecks Nachweises der Alkaloide im Milchsaff von *Chelidonium majus* siehe E. Kratzmann, Pharm. Monatsh. **3**. 45 (1922). — Ältere Versuche, die Lokalisation vermittels Salzsäure zu bestimmen bei H. Molisch, Studien über den Milchsaff und Schleimsaff der Pflanzen. Jena 1901.

2) H. Ley, Dissertat. Marburg 1890.

3) H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**. 398 (1892).

4) P. J. Hanzlik, Journ. Amer. med. Assoc. **75**. 1324 (1920).

5) L. Alkan, Arch. f. Verdauungskrankh. **43**. 46 (1928).

6) Über die baktericide Wirkung von Chelidonin, Sanguinarin, Chelerythrin und Berberin siehe O. Stickl, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekts.-Krankh. **108**. 567 (1928).

Methylpsychotrin), *Ipecacuanha officinalis* (Ipecamin), oft auch *Uragoga Ipecacuanha*¹ genannt wird. Es ist dies eine nur 40 cm hohe immergrüne Pflanze, deren dünne, unverästelte Nebenwurzeln, die durch ihre Verdickungen ein perlschnurähnliches Aussehen haben, die officinelle Droge bilden. Man verwendet das Pulver der Wurzelrinde. Im Handel findet man meist die brasilianische oder Rio-Ipecacuanha. Im Alkaloidgehalt fast übereinstimmend ist eine zweite Sorte, die *Carthagena Ipecacuanha*, die wahrscheinlich von *Cephaelis acuminata* stammt. Emetin ist auch in verwandten Arten gefunden worden. Unsicher ist das Vorkommen in der Rubiaceae *Chiococca racemosa*, unwahrscheinlich jenes im Rhizom der sogenannten „weißen Ipecacuanha“, die eine Veilchenart (*Viola*-*ceae*) ist.²

Das Hauptalkaloid Emetin wurde 1817 von Pelletier und Magendie³ entdeckt. Rein erhalten wurde es erst 1879 von Podwyssotzki oder vielleicht erst 1893 von Paul und Cownley, die daneben ein zweites Alkaloid feststellen, das Cephaelin genannt wurde. Die Untersuchungen der Zwischenzeit bezogen sich offenbar auf das Gemisch von mindestens diesen zwei Alkaloiden. Einer dritten Base, die Paul und Cownley 1894 beschrieben, wurde später der Name Psychotrin gegeben.

Zwei weitere Nebenbasen, die O. Hesse⁴ 1914 beschrieb, Ipecamin und Hydroipecamin, sind von Pyman nicht als einheitliche Stoffe anerkannt worden und werden von den letzten Bearbeitern dieses Forschungsgebietes nicht unter den Ipecacuanhabasen genannt. Nach Hesses Angaben sollten diese beiden Alkaloide zusammen mit dem Emetin den nichtphenolischen, ätherlöslichen Teil der Ipecacuanha-Alkaloide ausmachen. Nach Pyman⁵ enthält dieser Anteil zwei andere Basen, die er Methylpsychotrin und Emetamin nannte. (Für Ipecamin wurde die gleiche Bruttoformel wie Psychotrin angegeben, während Hydroipecamin mit Cephaelin isomer sein sollte).

Emetin, $C_{29}H_{40}N_2O_4$, bildet ein amorphes weißes Pulver, F. 74°, ($[\alpha]_D = -25,8^\circ$ in Alkohol, $[\alpha]_D = -50^\circ$ in Chloroform), leicht löslich in diesen und Äther, wenig in Wasser. Lichtempfindlich. Bildet kristallisierende Salze. Verwendet werden therapeutisch das salzsaure und

1) Das Wort stammt von i = klein, pe = am Wege, caá = Kraut, guéne = brechenenerregend. Daraus wurde später picahonha für brechenenerregende Pflanzen (Menispermaceen), von welchen die echte Brechwurzel, die eine Rubiaceae ist, wegen ihrer Kleinheit als i-picahonha unterschieden wurde (Martins).

2) Siehe C. Wehmer, Die Pflanzenstoffe 1910, S. 507 u. 730.

3) Wieweit auch Caventou an diesen ersten Untersuchungen beteiligt gewesen sein mochte siehe P. Diergart, Chemiker-Zeitg. 1920, S. 199. — H. Kunz-Krause, ebd. 1920, Nr. 90.

4) O. Hesse, Annal. d. Chem. 405. 1 (1914).

5) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. 111. 419 (1917).

bromwasserstoffsäure Salz; ersteres $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl, 7H_2O$, Prismen oder Nadeln, rechtsdrehend, letzteres $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HBr, 4H_2O$, Nadeln.

Cephaelin, $C_{28}H_{38}N_2O_4$, bildet farblose Nadeln, F. 115—116°, $[\alpha]_D = -43^\circ$ in Chloroform. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkalien, in Alkohol und Chloroform, weniger in Äther. Im Handel als in Wasser leicht lösliches Chlorhydrat, Prismen, $C_{28}H_{38}N_2O_4 \cdot 2HCl, 7H_2O$, rechtsdrehend. Auch Cephaelin färbt sich am Lichte wie Emetin leicht gelb; dagegen sind die reinen Salze dieser Alkaloide nicht lichtempfindlich.

Psychotrin, $C_{28}H_{36}N_2O_4$, kristallisiert aus wasserhaltigem Aceton oder Alkohol in zitronengelben breiten Prismen, die 4 Mol. H_2O enthalten. Sintert getrocknet von 120° an, um gegen 140° vollkommen zu schmelzen. In Wasser und Äther wenig löslich.

Methylpsychotrin, $C_{29}H_{38}N_2O_4$, wurde bisher nicht kristallisiert erhalten. $[\alpha]_D = +44^\circ$ in Alkohol. Die Salze kristallisieren.

Emetamin, $C_{29}H_{36}N_2O_4$, farblose Nadeln, F. 155—156°, $[\alpha]_D = +10^\circ$ in Chloroform. Leicht löslich in Alkohol und Chloroform, wenig in Äther, unlöslich in Wasser und Alkalien.

Emetin wird seit dem Jahre 1831 industriell (E. Merck) gewonnen. Nach Kunz-Krause¹ wird die getrocknete und gepulverte Wurzelrinde mit Äther entfettet und dann mit Alkohol extrahiert. Nach Verjagen des Alkohols fällt man die Gerbsäuren mit Eisenchlorid, versetzt mit Sodalösung und läßt das alkalisch gemachte Gemisch am Wasserbad eintrocknen. Es wird dann gepulvert und mit heißem Alkohol extrahiert, worauf das rohe Emetin aus dieser alkoholischen Lösung durch Umfällen gereinigt wird. Cephaelin unterscheidet sich durch seine Löslichkeit in Alkali. Man kann die gepulverten Wurzeln direkt mit Alkohol extrahieren, einengen, mit Wasser aufnehmen, mittels Äther Fette und Harze entfernen. Macht man mit Ammoniak alkalisch, dann lassen sich die Alkaloide mittels Äther oder Chloroform ausziehen. Emetin läßt sich aus dieser Lösung durch Schütteln mit Säuren, Cephaelin durch Natronlauge extrahieren.

Psychotrin bleibt in der Mutterlauge nach Ausziehen von Emetin und Cephaelin mit Chloroform aus der ammoniakalischen Lösung. Methylpsychotrin ist nach einem komplizierten Verfahren von Pyman (l. c.) aus der nichtphenolischen Fraktion der Gesamtalkaloide nach Entfernung des Emetins als bromwasserstoffsäures Salz erhalten worden und zwar zunächst in Form des (mit jenem des Emetamins zusammen kristallisierenden) Oxalats.

Die Ipecacuanha enthält meist 2—2,5% Alkaloide; die Rio-Sorte enthält etwa 70% Emetin, die Carthagena bei einem Gehalt von ca. 2%

1) H. Kunz-Krause, Arch. d. Pharm. 225. 461 (1887). — 232. 466 (1894).

Alkaloiden, kaum die Hälfte davon Emetin. Nach Carr und Pyman¹ wurden aus einer Wurzel mit 2,7 % Alkaloiden, 1,35 % Emetin, 0,25 % Cephaelin und geringe Mengen Psychotrin erhalten. Methylpsychotrin ist nach Pyman nur zu 0,015 bis 0,033 % vorhanden, Emetamin noch weniger (0,002—0,006 %). Der Alkaloidgehalt kann sogar bis 4 % steigen. Einen Gehalt von durchschnittlich 1,5 % Emetin und 0,5 % Cephaelin zeigt auch die seit 1866 in Ostindien angepflanzte Ipecacuanha, die als Johore-Ipecacuanha auf den Markt kommt. Der Anbau außerhalb Brasiliens empfahl sich, da die Produktion in Matto grosso, die bis zu 300 000 Arrobas zu 14,7 kg betrug, zurückging und auch mindere Ware gesammelt wurde.²

Fast die gesamte Alkaloidmenge findet sich in der Rinde der Wurzeln, im Holz nur 0,2—0,3 %. Nach Dohme³ treten die Alkaloide auch im Stengel auf.

Konstitution.⁴ Trotz recht zahlreicher Untersuchungen blieb selbst die genaue Elementarzusammensetzung des Emetins lange strittig. Jetzt wird die von Carr und Pyman, wie von Karrer befürwortete Formel $C_{29}H_{40}N_2O_4$, anerkannt. Emetin enthält eine tertiäre und eine sekundäre Amingruppe, ferner 4 OCH_3 -Gruppen.

Die 5 Alkaloide stehen in einem einfachen Zusammenhang. Emetin ist der $O-CH_3$ -Äther des Cephaelins, das also eine freie Phenolgruppe enthält. Psychotrin, das nur um den Mindergehalt von 2 Wasserstoffatomen vom Cephaelin differiert, kann durch Reduktion in dieses übergeführt werden. Methylpsychotrin ist wieder der $O-CH_3$ -Äther des Psychotrins, so daß sich Emetin und Methylpsychotrin auch wieder nur um H_2 unterscheiden. Man kann daher Emetin sowohl aus Cephaelin durch Methylierung, wie aus Psychotrin durch Methylierung und nachträgliche

1) F. H. Carr u. F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **105**. 1591 (1914).

2) Kommentar z. Deutschen Arzneibuch 6. 1926. — 2. Bd. S. 325 (1928).

3) A. Dohme, Amer. Journ. Pharm. **1895**, S. 533. — Über die Lokalisation der Alkaloide und Versuche der mikrochemischen Bestimmung s. O. Tunmann, Pflanzenmikrochemie **1913**, S. 336. — Aus der neueren analytischen Literatur: E. H. Madsen, Untersuchung von Ipecacuanha-Extrakten, Dansk Tidsskr. Farm. **2**. 145 (1928). — E. Léger, Bestimmung von Ipecacuanha-Extrakten, Journ. Pharm. et de Chim. (8) **6**. 501 (1927). — Über den Emetingehalt des Infuses s. G. Bruck, Apoth.-Zeig. **44**. 612 (1929). — Über das auch therapeutisch verwendete Emetin-Wismutdoppeljodid s. E. Isnard, Bull. Scienc. Pharm. **32**. 78 (1925).

4) O. Keller, Arch. d. Pharm. **249**. 512 (1911). — **251**. 701 (1913). — **255**. 75 (1917). — O. Keller u. X. Bernhard, ebd. **263**. 401 (1925).

F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **111**. 419 (1917). — **113**. 222 (1918). — W. H. Brindley u. F. L. Pyman, ebd. **131**. 1067 (1927).

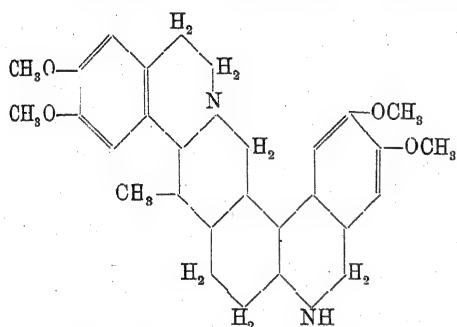
A. Windaus u. L. Hermanns, Ber. d. d. chem. Ges. **47**. 1470 (1914).

P. Karrer, ebd. **49**. 2057 (1916). — **50**. 582 (1917). — H. Staub, Helv. chim. Acta **10**. 826 (1927). — Dissertation Zürich 1927.

E. Späth u. W. Leithe, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 688 (1927).

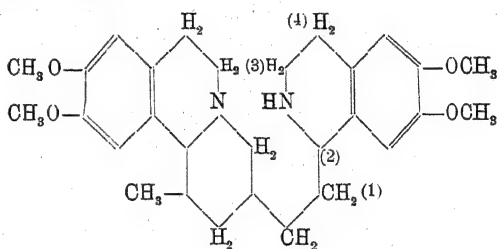
Reduktion gewinnen. Die erstere Methode kann auch von praktischer Bedeutung werden, insofern sie gestattet, aus der Cephaelin-reichen Carthagena-Droge auf künstlichem Wege höhere Ausbeuten an dem therapeutisch wertvollen Emetin zu erzielen.

Die Konstitutionserforschung der Ipecacuanha-Alkaloide läuft also im wesentlichen auf jene des Emetins hinaus. Beim Abbau des Emetins nach Hofmann wird in der 2. Stufe Trimethylamin gebildet, während noch eine stickstoffhaltige Verbindung zurückbleibt. Das eine Stickstoff-Atom gehört somit einem Ring an, das zweite aber gleichzeitig 2 Ringen (Karrer). Es ist keine NCH_3 -Gruppe vorhanden, somit läßt sich das Molekül nach nebenstehendem Schema auflösen. Ähnlich wie Tetrahydro-Berberin ist Emetin durch alkoholische Jodlösung zu gefärbten quaternären Verbindungen oxydierbar. Karrer und später Staub haben auch eine nahe konstitutive Beziehung zu den Alkaloiden der Berberingruppe angenommen, die in den Formulierungen von Brindley und Pyman, sowie von Späth und Leithe weniger deutlich erscheint.

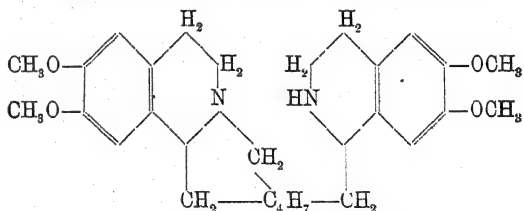


Emetin nach H. Staub, 1927

Daß es sich tatsächlich um Isochinolinderivate handelt, konnten zuerst Carr und Pyman zeigen, die bei der Oxydation des Emetins mit Kaliumpermanganat 6, 7-Dimethoxyisochinolincarbonsäure und m-Hemipinsäure erhielten. Auf die Ähnlichkeit der Absorptionsspektren von Emetin und Cephaelin mit denen der Tetrahydroisochinolin-Alkaloide hatten schon Dobbie und Fox² hingewiesen.



Emetin¹ nach Brindley u. Pyman, 1927



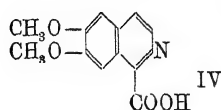
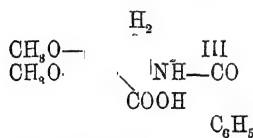
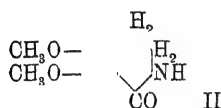
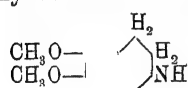
Emetin nach Späth u. Leithe, 1927

1) Im Psychotrin und Methylpsychotrin soll die Doppelbindung zwischen (1) und (2) liegen, in dem um 4 Wasserstoffatome gegenüber Emetin ärmeren Emetamin nehmen Brindley und Pyman die Doppelbindungen zwischen (2) und N und zwischen (3) und (4) an.

2) J. J. Dobbie und J. J. Fox, Journ. Chem. Soc. 105. 1639 (1914). — Über Azofarbstoffe der Ipecacuanha-Alkaloide und deren spektroskopische Identifizierung

Nach Späth und Leithe kann das Emetin-Molekül nicht berberin-artige Struktur besitzen. Die Bildung farbiger Dehydroprodukte ist wohl nur einem Bruchstück des Moleküls zuzuschreiben. Da O. Keller bei der Zinkstaubdestillation eine piperidinartige Verbindung erhalten hatte, suchten Späth und Leithe zunächst eine mögliche Konstitution zu prüfen, nach welcher Emetin ein palmatin-artiges Alkaloid mit einer α -Propyl-piperidin-Seitenkette darstellen könnte. Eine solche Verbindung hätte aber neben m-Hemipinsäure auch Hemipinsäure liefern müssen, die auch nicht spurenweise bei der Oxydation auftrat. Somit konnten zumindest die Methoxylgruppen des Benzolkerns nicht die Berberin- und Palmatinstellung einnehmen. Es gelang aber auch nicht, eine Pyridintrio- oder tetracarbonsäure durch Oxydation zu erhalten, wie sie Berberin- und Corydalinderivate geben. Es wurde auch keine Pyridincarbonsäure erhalten, nachdem die Dehydrierung mit Silberacetat durchgeführt und das erhaltene Produkt mit Permanganat oxydiert wurde. Somit mußte die Hypothese, daß im Emetin ein einfach substituierter Piperidinring vorliege, fallen gelassen werden.

Als positives Ergebnis erhielten dagegen Späth und Leithe bei gelinder Oxydation von Emetin in schwach alkalischer Lösung das schon mehrfach erwähnte Corydaldin. Sie konnten auch zeigen, daß der Komplex (I), aus welchem Corydaldin (II) gebildet war, schon als Tetrahydroisochinolin mit sekundärem Stickstoff vorhanden gewesen sein muß,



denn die Oxydation des N-Benzoyl-emetins führte zur Verbindung III, wie vorausszusehen war. Merkwürdig ist die Bildung von nichthydrierter Dimethoxy-isochinolin-1-carbonsäure IV bei der Permanganatoxydation nach Carr und Pyman (s. oben), da sonst solche Dehydrierungen von Tetrahydroisochinolinderivaten durch Permanganat nicht bekannt sind. Späth und Leithe nehmen an, daß das von Carr und Pyman erhaltene Produkt aus einem zweiten Tetrahydro-isochinolin-Komplex stammen dürfte. Daß ein solcher vorhanden sein müsse, zeigten ihnen die Ausbeuten an m-Hemipinsäure aus Emetin und aus dem Oxydationsprodukt desselben nach Entfernung des Corydaldins.

Wie vorausszusehen war, lieferte auch Cephaelin unter gleichen Bedingungen oxydiert, m-Hemipinsäure (im Gegensatz zu den Angaben von Carr und Pyman, sowie Windaus und Hermanns) und zwar in etwa halber Ausbeute wie Emetin.

Die in den Untersuchungen von Späth oft bewährte Methode der Äthylierung und darauffolgende gelinde Oxydation mit Permanganat lieferte hier ein O-Äthyl-cephaelin¹, das oxydiert neben Corydaldin eine Verbindung gab, die zwar als solche nicht sicher identifiziert wurde, aber wohl die homologe 6-Äthyl-7-methyl-Verbindung sein mußte, da sie bei der Oxydation den Äthyl-methyl-Äther der m-Hemipinsäure lieferte.² Die Stellung der freien Hydroxylgruppe in einem der Isocholinringe des Cephaelins ist damit in 6 erkannt und wohl auch bestätigt, daß 2 solche Ringe vorhanden sind. Damit steht auch der Abbau nach der Methode von Emde in Übereinstimmung, der in ähnlicher Weise, wie der nach Hofmann (s. oben) erfolgt. Die Bildung zweier Moleküle Corydaldin aus Emetin läßt erkennen, daß auch im 2. Tetrahydro-isochinolinring an der Stelle 1 eine Verknüpfung mit dem übrigen Komplex besteht. Auch Späth und Leithe vermuten, daß das tertiäre Stickstoffatom gleichzeitig einem Piperidinring angehört; sie formulieren diesen mittleren Teil des Moleküls noch nicht bestimmt. In der Formulierung nach Staub werden die 3 Kohlenstoffatome, die noch verbleiben³, so verteilt, daß das eine als CH₃-Gruppe in Corydalinstellung⁴ dem hydrierten Pyridinring zugewiesen wird, die beiden andern Kohlenstoffatome einem hydrierten Benzolring zukommen, der mit je 2 Kohlenstoffatomen dem Piperidin- und dem zweiten Tetrahydroisochinolinring angehört. Da aber dadurch 2 Wasserstoffatome in Wegfall kommen, muß einer der dimethoxylierten Benzolringe als dihydriert angenommen werden, wofür auch gewisse Reaktionen zu sprechen scheinen.

Die Formulierung von Brindley und Pyman unterscheidet sich in der Hauptsache dadurch, daß diese letzte Ringbildung nicht angenommen wird, beide Methoxylgruppen tragenden Ringe auch echte Benzolderivate darstellen. Auch sie nehmen eine CH₃-Gruppe in Corydalinstellung an.

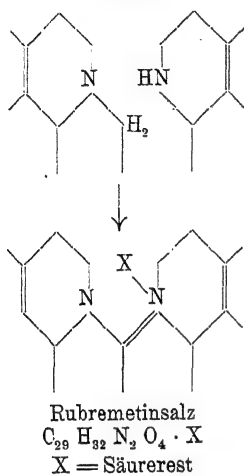
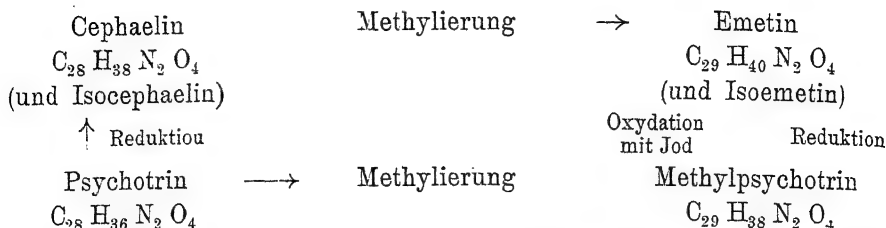
Die gegenseitige Umwandlung der Ipecacuanha-Alkaloide läßt sich wie folgt darstellen:

1) Von Karrer (l. c.) sind solche homologe Emetine früher schon dargestellt worden. Siehe auch die englischen Patente Nr. 11717—11719 von J. W. Meader. — Über die Methylierung von Cephaelin mit Phenyltrimethylammoniumhydroxyd zu Emetin s. a. D. R. P. 486863 (1929).

2) Siehe auch E. Maschmann, Arb. Staatsinst. f. exper. Therap. Frankfurt a. M. Heft 21. S. 286 (1928).

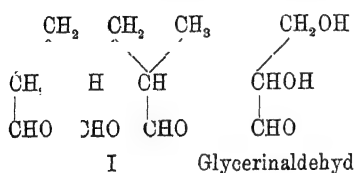
3) Je 11 Kohlenstoffatome gehören den Dimethoxy-isochinolin an, 4 weitere dem angeschlossenen Piperidinring.

4) Nach Staub ist die von Kunz-Krause beim Emetinabbau erhaltene Säure vielleicht identisch mit der Corydilsäure [s. a. Dobbie und Marsden, Journ. Chem. Soc. 71. 663 (1897)].



Das bei der Oxydation des Emetins mit Ferri-chlorid, alkoholischer Jodlösung oder Brom entstehende Dehydroemetin ist identisch mit dem Rubremetin von Carr und Pyman, in dem nach Brindley und Pymans Formulierung das sekundäre Stickstoffatom in ein quartäres verwandelt erscheint. Brindley und Pyman haben auch eine phytogenetische Betrachtung angestellt, wonach man sich die Bildung des Emetins in der Natur aus zwei Molekülen Dioxyphenylalanin und einer Verbindung I entstanden denken kann, die aus Glycerinaldehyd hervorgegangen wäre.

M. und M. Polonowski haben auch vom Emetin das N-Oxyd dargestellt.¹



Pharmakologie und therapeutische Anwendung.² Die ersten Nachrichten stammen aus dem Ende des 16. Jahrhunderts. Seit 1672 ist die Brechwurzel in Europa als Brechmittel und auch als Heilmittel gegen Ruhr (und Cholera)

bekannt. In diesem Jahre wurde sie von Le Gras aus Brasilien, wo sie längst gegen Dysenterie in Verwendung stand nach Europa gebracht, durch den Apotheker Claquenelle und den Arzt Helvetius in die Heilkunde eingeführt. In Deutschland wurde die Droge erst im Anfang des 18. Jahrhunderts bekannt.

Die Wirkung der Droge beruht auf ihrem Alkaloidgehalt. Als Brechmittel wird sie jetzt weniger verwendet, wohl aber als Expectorans, insbesondere zusammen mit andern Mitteln, wie Opium. Da das Cephaelin noch stärker brechreizend wirkt als Emetin, so ist verständlich, daß sich zu diesen Zwecken auch die Droge, bzw. deren galenische Zubereitungen wie die 10 % -ige Tinktur oder der 1 % -ige Syrup eignen. Zur Behandlung der Amöbendysenterie und der Bilharziosis zieht man

1) M. u. M. Polonowski, Bull. Soc. chim. France. **41**. 1186 (1927).

2) R. Magnus in Heffters Handb. d. exp. Pharm. II. 1. S. 466 (1920). — Die ältere Literatur ist ausführlich angegeben bei C. Lowin, Dissertat. Rostock (Kobert) 1902 — s. a. Arch. intern. de pharmac. et de thérapie **11**. 9 (1902).

dagegen das Emetin vor, das parenteral gegeben werden kann und daher selbst in den hier notwendigen Dosen in der Regel keine Brechwirkung ausübt.

Die subcutane Emetin-Therapie der Amöbendysenterie geht auf Rogers¹ zurück, nachdem zuerst Bardsley das Alkaloid 1829 gegen Dysenterie empfahl, Walsh 1891 Erfolge mit der oralen Behandlung von Ruhrkranken beschrieb und Vedder 1911 die Abtötung von Amöben durch verdünnte Emetinlösungen nachgewiesen hatte.

Das brechenerrögende Prinzip der Ipecacuanha hielt man einige Zeit für eine bei der Bekämpfung der Amöbenruhr unwillkommene Beigabe und stellte 1891 erstmals eine ent-emetinisierte Droge her, die tatsächlich auch in diesem Zustand ihre Heilwirkung beizubehalten schien. Man dachte nun einige Zeit, die stickstofffreie Ipecacuanhasäure könnte der bei der Ruhr wirksame Anteil sein; indessen erwies sich diese Verbindung, ebenso andere Inhaltsstoffe als praktisch ohne Bedeutung. Es zeigte sich, daß die antidysenterische Wirkung nur den Resten des in der Droge verbliebenen Emetins zugeschrieben werden könne.² Durch die subcutane Injektion des Emetinsalzes in nicht zu hoher Dosierung wurde der ungewünschte Brecheffekt leicht umgangen. Genauere Untersuchungen ließen erkennen, daß unter den Alkaloiden nur dem Emetin (und Cephaelin) die spezifische Wirkung auf die Erreger dieser Dysenterieform zukommt. Im übrigen zeigen die Nebenalkaloide qualitativ ganz ähnliche pharmakologische Effekte wie das Emetin, so daß die älteren Untersuchungen, die mit dem Gemisch der Alkaloide ausgeführt worden waren, im wesentlichen das Richtige herausgefunden hatten.

Die erste pharmakologische Untersuchung mit den reinen Alkaloiden wurde von Wild³ im Anschluß an die Arbeiten von Paul und Cownley ausgeführt. Im Hinblick auf die Bedeutung, die dem Emetin in der Bekämpfung einer Infektionskrankheit zugesprochen wird, hat man das Verhalten der Ipecacuanha-Alkaloide gegenüber niederen Organismen in den letzten Jahren eifrig studiert. „Faßt man die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen über die Wirkung der Ipecacuanha-Alkaloide auf die erwähnten Organismen zusammen“, bemerkt R. Magnus (l. c.), „so läßt sich sagen, daß die Dysenterie-Amöben keinesfalls in spezifischer Weise gegen diese Alkaloide empfindlich sind, sondern daß andere Amöben und Paramäcien mindestens ebenso empfindlich sind. Ferner haben sich außerordentliche Schwankungen in der Giftempfindlichkeit der einzelnen Amöben aus der gleichen Kultur und noch mehr aus

1) L. Rogers, Brit. med. Journ. 1912 I. S. 1424.

2) Die „Ipecacuanha deemetinisata“ wurde in sehr hohen Dosen verabreicht und enthielt nach Untersuchungen von Merck, bzw. Paul, in gewissen Präparaten nicht weniger als 0,4, bzw. 0,5% Emetin oder Gesamtalkaloide.

3) R. B. Wild, The Lancet 1895 II. S. 1274.

verschiedenen Kulturen und in den Händen verschiedener Untersucher ergeben. Sicherlich kann auch die Histolyticaform der Ruhramöbe unter Umständen hohe Grade von Emetinresistenz zeigen, während in andern Fällen, besonders wenn die Amöben schon geschädigt sind, sie dem Emetin leicht zum Opfer fallen. Minutaformen und Cysten sind nach den übereinstimmenden Angaben aller Forscher widerstandsfähiger gegen Emetin als die vegetativen Histolyticaformen. Aus all diesem ergeben sich zahlreiche Schwierigkeiten einerseits für das Verständnis der Heilwirkung von Emetin bei Dysenterie und andererseits für die praktische Durchführung der Emetintherapie bei akuter und chronischer Amöbenruhr.“ Über die therapeutischen Resultate siehe unten.

Auf Trypanosomen ist Emetin kaum von Einfluß.¹

Die Ipecacuanha-Alkaloide haben verschiedene Nebenwirkungen, die ihre Anwendung erschweren. Die Injektionen von Emetinsalzen sind oft recht schmerzhaft, besonders wohl bei intramuskulärer Applikation, während subcutane besser ertragen werden. Die intravenöse Anwendung wird wegen des akuten Blutdruckabfalls nicht empfohlen.² Auch die intakte Haut ist empfindlich, weshalb bei der Pulverisierung der Droge das Gesicht geschützt werden muß. Es werden die Augen gereizt; nach der Einatmung werden die Schleimhäute der Atemwege so angegriffen, daß es zu starkem Schnupfen, Husten, Heiserkeit, bei manchen Personen auch zu asthmatischen Anfällen kommt. Beim Arbeiten mit Emetinlösungen können Arbeiter durch Benetzen der Haut Ausschläge bekommen.³

Emetin wird durch den Harn sehr langsam ausgeschieden. Es hat den Anschein, daß der Organismus das Alkaloid nicht oder nur schwer abzubauen vermag und daß sich daher die Wirkung nach wiederholten Gaben kumuliert. Nach Mattei⁴ wird durch Emetin die Nierenfunktion herabgesetzt. Man soll pro Monat nicht mehr als 0,8 g Emetin geben, dann für 6 Wochen pausieren.

Die nicht seltenen Vergiftungserscheinungen treten meist erst nach wiederholten Gaben auf. Tödliche Vergiftungen nach einer einzigen

1) E. P. Pick und R. Wasiecki, Wien. klin. Wochenschr. **1915**, Nr. 22. — A. T. Schuscha, Zentrabl. f. Bakteriologie u. Parasitk. I. **79**, 180 (1917). — Die Fermente des Verdauungstraktes werden durch Emetin in ungleicher Weise beeinflusst. Siehe R. N. Chopra, J. C. Gupta u. K. V. Pillai, Indian Jour. med. Res. **15**, 883 (1928). — Ref. Ber. ges. Physiol. u. exper. Pharm. **46**, 832 (1928).

2) Siehe z. B. M. Sternberg, Die ärztliche Praxis, **1927**, S. 284.

3) M. Rothéa, Journ. Pharm. Chim. **1927**, S. 107.

4) Ch. Mattei, Bull. gén. de Thérap. **177**, 134 (1926). — **178**, 14 (1927). — Compt. rend. Soc. Biol. **93**, 1449 (1925). — Die Unwirksamkeit des Emetins bei manchen Dysenteriefällen wurde dadurch zu erklären gesucht, daß das Alkaloid bei diesen zu rasch ausgeschieden werde und daher die Entamoeba histolytica nicht genügend beeinflussen kann. Siehe The Lancet, **211**, 762 (1926).

subcutanen Injektion beim Menschen sind nicht bekannt geworden (Magnus 1920). Subcutan machen Mengen von ca. $\frac{1}{4}$ g noch keine erheblichen Störungen. Intravenös sind solche Mengen aber recht gefährlich. Tödliche Vergiftungen sind sehr wahrscheinlich auf Emetingaben zurückzuführen gewesen, die in wiederholten Verabreichungen 1–2 g ausmachten. Als Vergiftungssymptome, die infolge der hohen Dosen, die man zur Behandlung von Bilharziapatienten verabfolgt, nicht selten auftreten, werden besonders Pulsbeschleunigung und Beinschwäche genannt.¹ Die tödlichen Dosen für Versuchstiere sind ziemlich ungleich angegeben worden. Nach einer neuen Arbeit von Matsuoka² ist die Dosis letalis minima für die Maus 0,03 g pro kg. Als Vergiftungssymptome bei den Nagetieren des Laboratoriums werden genannt: Kurzatmigkeit, Niesen, Brechneigung, Speichelabsonderung, Pulsbeschleunigung, Appetitlosigkeit, leichte Muskelatrophie. Cephaelin wirkt stärker als Emetin.

Nach Lowin (l. c.) ist die mittlere tödliche Dosis bei subcutaner Injektion für die Warmblütler 0,057 g pro kg Körpergewicht für Emetin und 0,032 g für Cephaelin. Für Kaninchen wurden 10, 20 und 30 mg angegeben, intravenös sind schon 2 mg pro kg tödlich. Maurel³ fand viel höhere Werte (30 mg intravenös, 150 mg subcutan).

Die Brechwirkung nach Emetin und Cephaelin ist eine Folge der Reizung der Magenschleimhaut; sie erfolgt also auf reflektorischem Wege im Gegensatz zu jener des Apomorphins, das das Brechzentrum erregt. Die Wirkung kann aber mitunter erst nach einer oder mehreren Stunden auftreten, während welcher Zeit Unwohlbefinden vorhanden ist. Die unsicherere und unangenehmere Wirkung hat die Ipecacuanha als Brechmittel zurückgedrängt; insbesondere bei Vergiftungen wird man sie kaum mehr gebrauchen. Sie hat auch den Nachteil, daß im Falle es nicht zum Erbrechen kommt, das Mittel also nicht mit entleert wird, sich die ungewünschte Darmwirkung einstellt. Bei höheren Dosen kann es zu blutigem Durchfall kommen. Diese letztere Erscheinung erinnert an die Arsen- und Antimonvergiftungen, die mit jenen nach Ipecacuanha-alkaloiden manche Ähnlichkeit haben.

Auch mit den Alkaloiden der Papaveringruppe besteht insofern eine Analogie der Wirkung, als auch das Emetin die glattemuskulären Organe zum Erschlaffen bringt. Als erkannt worden war, daß die Ipecacuanha-Alkaloide Dimethoxyisochinolin-derivate seien, unterzogen Pick und Wasicky⁴ das Emetin einer eingehenden pharmakologischen Analyse.

1) F. G. Cawston, Journ. trop. Med. Hyg. **32**. 22 (1929). — Chem. Zentralbl. **1929**. I. 1839.

2) F. Matsuoka, Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **51**. 160 (1929).

3) E. Maurel, Compt. rend. Soc. Biol. **53**. 851, 862 (1901).

4) E. P. Pick u. R. Wasicky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **86**. 147 (1916).

Es ergab sich eine lähmende Wirkung sowohl beim Frosch, wie beim Warmblütler, und zwar am Magen, Speiseröhre, Dünndarm, Gebärmutter. Emetin hebt auch den Bronchialkrampf auf, wodurch nach Pick und Wasicky der günstige Einfluß der *Ipecacuanha* als Expectorans sich erklären lasse. Auch hinsichtlich der lähmenden Wirkung des Emetins auf Protozoen sehen die genannten Autoren eine Analogie zu Narcotin und Papaverin. Vom Papaverin unterscheidet sich Emetin durch die erregende Wirkung auf den Pylorus des Frosches (in kleinen Dosen).¹

Die Anwendung der *Ipecacuanha* als Expectorans bei trockenen Katarrhen ist von Vorteil, weil hier die protahierte Wirkung am Platze ist. Bei Bronchitis benutzt man gern das sogenannte Doversche Pulver, das Opium mit *Ipecacuanha* enthält. Emetin wirkt mehr schleimlösend, Cephaelin mehr emetisch, daher ist bei diesen Krankheiten Emetin mitunter vorzuziehen. Ähnliche Kombinationspräparate mit Opiaten, besonders auch mit Codein werden vielfach bei Katarrhen der Luftwege, auch bei der Lungentuberkulose benutzt.²

Emetin wird ferner angewandt bei Lungeneiterungen, Lungenamöbiasen³, Lungenabscessen verschiedenen Ursprungs⁴; es wurde auch mehrfach gegen Lungen- und andere Blutungen (Darm, Nase) empfohlen. Bei der Hämoptisie ist die Wirkung wohl recht zweifelhaft.⁵

Das größte Interesse nimmt die Behandlung der Amöben-Dysenterie in Anspruch, ist es doch eines der wenigen Beispiele, wo ein Medikament eine spezifisch ätiotrope Wirkung entfaltet. Sie wird auch meist der des Chinins der Malaria-Amöbe gegenüber zur Seite gestellt.

Die großen Ruhrepidemien der Kriegszeiten sind durch den Ruhrbacillus verursacht. Gegen diese bakteriellen Krankheiten versagen die bisher angewandten Alkaloide. Die Amöben-Ruhr tritt endemisch in heißen Ländern auf, besonders in Ägypten, Zentral- und Südamerika, der Balkanhalbinsel, Südchina, Süditalien. Der Erreger wurde von Schaudinn (Ent-) *Amoeba histolytica* genannt. Er ist 1883 von R. Koch näher beschrieben worden. Neben dieser Form, die keinen Zellkern erkennen

1) s. a. O. Gessner, ebd. 142. 45 (1929).

2) s. z. B. L. Nielsen, Deutsche med. Wochenschr. 1927, S. 659. — Über Emetin-Injektionen bei der kindlichen Bronchopneumonie s. C. Robertson Wilson, Brit. Med. Journ. 1928, S. 844.

3) Hier werden nur einige Beispiele aus der jüngsten Literatur erwähnt, so für Amöbiasen der Lunge: R. Burnand, Rev. med. Suisse rom. 1929, S. 340. — A. Pellé u. L. Baron, La Presse med. 1929, S. 208.

4) M. Brulé, Laporte u. Ragu, ebd. 1929, S. 739. — Laederich u. Poumeau-Delille, ebd. 1929, S. 240. — E. Stoclet, Bull. gén. de Thérapie 180. 310 (1929).

5) Ch. Mattei u. R. Acquaviva, La Presse med. 1926, S. 952. — Über günstige Erfolge bei blutigen, durch Spirillen bedingte Bronchitiden s. A. Theohari u. D. Baisoiu, Compt. rend. Soc. Biol. 101. 213 (1929).

läßt, gibt es noch eine *Amoeba tetragena* mit sichtbarem Kern. Die Übertragung erfolgt meist durch Wasserinfektion, und zwar durch die Dauerformen, die Cysten. Vereinzelte Fälle werden nach allen Ländern verschleppt.

In den genannten Ländern ist die Amöben-Dysenterie sehr verbreitet und da sie oft tödlich endet, so gehört sie zu den häufigsten Todesursachen. Im Gegensatz zur Bacillenruhr dringt der Prozeß hier in die Tiefe der Schleimhaut. Die Amöben verursachen Eiterungen und Geschwüre. Es kommt zu Durchfällen, Leibschmerzen, Tenesmen. Gelingt es nicht die Störungen zu beseitigen, so tritt durch die fortwährenden Nachschübe des Leidens Entkräftung und Blutarmut auf, die das Leben bedrohen.

Hier hat nun die Emetinbehandlung zu entscheidenden Fortschritten geführt, wenn auch manche Wenn und Aber zu berücksichtigen sind. So die geringe Beeinflussung der Cysten, weshalb die Ausbildung der emetin-empfindlichen Formen begünstigt werden soll (Karlsbader Salz); das Vorkommen emetinfester Amöbenstämme oder deren Angewöhnung an das Emetin, wenn dieses in zu geringen Dosen gegeben wird; auf der andern Seite die Nebenwirkungen, die eine höhere Dosierung nicht wünschenswert machen, daraus wieder entspringend die Unsicherheit in der Dosierung, die sehr ungleich angegeben wird und wohl noch andere Faktoren. Am empfehlenswertesten bezeichnet Romberg¹ die 4—7 mal tägliche Injektion von 0,02—0,04 g salzsauren Emetins. Neuerdings wird oft empfohlen, eine tägliche Dosis von 0,06 g während etwa 1—2 Wochen zu geben, dann längere Pausen eintreten zu lassen.

An Stelle der einfachen Emetinsalze werden auch die Doppelsalze, vornehmlich auch das Emetin-Wismutjodid, in entsprechend höheren Dosen angewandt. Bei der akuten Amöbendysenterie bewährten sich diese Präparate; in alten Fällen kombiniert man Emetin zweckmäßig mit aromatischen Arsenpräparaten und Yatren (Jodoxychinolin-sulfosäure).²

Man kann heute, insbesondere seit den Untersuchungen von Dale und Dobell³ nicht mehr gut annehmen, daß die Amöben in der Darmwand der Kranken von tödlichen Emetin-Konzentrationen getroffen werden.

1) E. Romberg in v. Mehring-Krehl, Lehrbuch d. inneren Med. — Die Erfahrungen bis zum Jahre 1916 sind referiert in Mercks Jahresber. 1916, S. 19. — Aus der Literatur der letzten Jahre: D. Deutsch, Münchn. med. Wochenschr. 1928, S. 1293. — O. W. Bethea, Journ. Amer. Med. Assoc. 92. 310 (1929). — F. Smithies, ebd. 1928, S. 152.

2) Hierzu aus der neueren Literatur: P. Mühlens, Münchn. med. Wochenschr. 1927, S. 1832. — Ph. Manson-Bahr u. E. G. Sayers, Brit. Med. Journ. 1927, S. 490. — H. Willoughby, ebd. 1928, S. 820. — W. H. Martindale, ebd. 1928, S. 1010. — Vialard u. Paponnet, La Presse Med. 1928, S. 329. — A. Biet, Bull. gén. de Thérapie 179. 464 (1928).

3) H. H. Dale u. C. Dobell, Journ. Pharm. and exp. Therap. 10. 399 (1917).

Die spezifische Wirkung muß eine indirekte sein, sie ist aber nicht bekannt. Merkwürdig ist jedenfalls, daß selbst solche Alkaloide, die im Reagensglas die Histolyticaform stärker beeinflussen wie Emetin — dazu gehören z. B. Chinin und das Nebenalkaloid des Emetins Methylpsychotrin —, keine Heilwirkung zeigen. Die Heilwirkung ist überhaupt weniger auf die gänzliche Vertreibung der Erreger zu beziehen, als mehr klinischer Art. In akuten Fällen sieht man allerdings die Amöben schon nach wenigen Emetininjektionen in den Darmentleerungen verschwinden, oft aber treten sie nach einiger Zeit doch wieder auf. Die blutigen Durchfälle pflegen bei frischen Fällen nach kurzer Emetinbehandlung aufzuhören, das Allgemeinbefinden bessert sich. Auch die Leberschwellungen und die Hepatitis, häufige Begleiterscheinungen, gehen zurück und die gefürchteten Leberabszesse sollen verhindert werden.

Auch dort, wo es zu keinem dauernden Verschwinden der Parasiten kommt, können die mit Emetin Behandelten Amöbenträger ohne klinische Symptome werden. Nach den Mitteilungen Salomons¹ gibt es in Argentinien sehr häufig Träger der *Amoeba histolytica*, zumindest in Form der Cysten, ohne daß irgendwelche dysenteritischen Erscheinungen auftreten. In Anbetracht der Nebenwirkungen der oben genannten Mittel, ist nach Salomon „häufig, ganz besonders beim Bestehen nephritischer, sowie gastrischer Erkrankungen die angewandte Therapie: Emetininjektionen, Yatren, Stovarsol für den Organismus solcher nicht dysenteritischer Amöbenträger weitaus gefährlicher als der Parasit selbst“.

Ein interessantes Anwendungsgebiet des Emetins ist auch die nach Bilharz genannte Bilharziosis oder Schistosomiasis, deren Heimat Ägypten ist, die sich aber in den letzten Jahrzehnten über fast ganz Afrika ausgebreitet hat. Nach Europa werden nur selten Fälle verschleppt und es besteht auch kaum eine Gefahr, daß sie hier endemisch werden könnte, da der Bilharzia-Parasit, ein winziger, zweigeschlechtlicher Wurm, als Zwischenwirt mit Lungen atmende Wasserschnecken (Pulmonate) braucht und wenigstens die in Deutschland daraufhin geprüften Pulmonaten sich nicht empfänglich erwiesen.² Bei der eigentlichen oder Blasen-Bilharzia³, die Jahrhunderte hindurch die Bevölkerung Ägyptens dezimiert hat, kommt es insbesondere zu einer Hämaturie. Der geschlechtsreife Parasit lebt in den kleinen Venen der Blasensubmukosa des Menschen, produziert dort enorme Mengen von Eiern, deren Ablagerung die eigentlichen Krankheitsercheinungen verursacht. Als spezifische Gegenmittel werden außer Emetin auch Antimonverbindungen verwendet. So berichtet z. B.

1) H. Salomon, Deutsche med. Wochenschr. 1929, S. 2151.

2) G. Praetorius, Münchn. med. Wochenschr. 1929, S. 2055.

3) Der Erreger der Blasen-Bilharziosis ist *Schistosoma haematobium*. Auf den Menschen übertragbar ist ferner noch *Sch. Mansoni* mit dem Hauptsitz im Mastdarm und *Sch. japonicum* mit dem Hauptsitz in der Leber.

Leger¹ über 72 Fälle von Bilharziosis der Blase und des Darms, bei denen ausgezeichnete Erfolge durch Injektion von je 0,1 g salzsaurem Emetin während 10 Tagen erzielt wurden.

In einem Falle von akuter Amöben-Hepatitis wurde Emetin mit Erfolg zur Unterstützung der modernen Leberdiät nach Whipple verwendet.² Verschiedentlich wurde Emetin auch zur Behandlung der Alveolarpyorrhoe, die durch *Entamoeba buccalis* hervorgerufen werden soll, empfohlen, vereinzelt auch bei Tonsillitis, Leberinsuffizienzen, Gallensteinen u. a.

In der Hoffnung durch Synthese ähnlich gebauter Verbindungen zu Basen mit amöbociden Eigenschaften zu gelangen, prüften Child und Pyman³ eine Anzahl künstlicher Basen mit 2 Isochinolinringen, die in 1,1'-Stellung durch Kohlenstoffketten verschiedener Länge verbunden waren. Keine dieser Verbindungen zeigte irgendwelche Wirksamkeit gegenüber Amöben, Malaria-Parasiten oder Trypanosomen. Unterschiede der Wirkung zeigen sich schon bei kleinen Eingriffen in das Molekül des Emetins. So ist das Isoemetin, der Methyläther des Isocephaelins, bei subcutaner Injektion nur etwa $\frac{1}{4}$ so giftig wie Emetin und gegen Amöben wirkungslos. Die höheren Homologen, die man aus Cephaelin bereiten kann, haben therapeutisch keinen Vorteil, obwohl sie weniger brechenenerregend wirken, der Isoamyläther z. B. erst in fünffacher Dosis so stark (bei der Katze) wie Cephaelin, das selbst doppelt so stark emetisch ist als Emetin. Cephaelin ist auch im allgemeinen giftiger als Emetin; die andern Nebenbasen sind wenig toxisch, die Psychotrine überhaupt nicht brechenenerregend.⁴

Die Konstitution der Lobelia-Alkaloide war zur Zeit der Abfassung des Kapitels über die Alkaloide der Piperidingruppe noch ungenügend geklärt und die Einordnung der Alkaloide mangels genügender Kenntnis der zugrunde liegenden Stammsubstanz unsicher. Seither ist sogar die synthetische Darstellung der Haupt-Alkaloide gelungen, die als Piperidin-derivate hier nur anhangsweise zu besprechen sind. Eine Analogie ergibt sich insofern zur *Ipecacuanha*, als auch die *Lobelia* früher als Brechmittel in Gebrauch war und diese Eigenschaft jetzt nur ungewünscht erscheint. An Stelle der Droge benutzt man jetzt das reine

1) M. Leger, *La Presse med.* **1929**, S. 538. — Aus der neueren Literatur s. ferner: Ch. Mattei, ebd. **1926**, S. 952. — M. Bougenault ebd. **1927**, S. 488. — F. G. Cawston, *Brit. med. Journ.* **1929**, S. 890.

2) M. Viala, *La Presse med.* **1929**, S. 192.

3) R. Child u. F. L. Pyman, *Journ. Chem. Soc.* **135**, 2010 (1929).

4) Näheres s. Ellinger bei P. Karrer, *Ber. d. d. Chem. Ges.* **49**, 2057 (1916). — A. L. Walters, C. R. Eckler und A. W. Koch, *Journ. Pharm. and exp. Therap.* **10**, 185 (1917).

Hauptalkaloid, das übrigens nicht brechenenerregend wirkt, dagegen auch ein Spezifikum darstellt, und zwar handelt es sich hier um die ausgezeichnete Anregung des Atemzentrums.

Alkaloide der Lobelia. — Lobelin

Einer der wichtigsten Fortschritte auf dem Gebiete der Heilmittelgewinnung innerhalb der letzten Jahre ist die Reindarstellung des Lobelins aus der Lobeliapflanze (*Lobelia inflata*, Campanulaceae). Die Lobelia, nach dem Arzt M. v. Lobel (1538—1616) benannt, ist eine in Canada und Virginien einheimische, einjährige Pflanze, die in den Staaten New York und Massachusetts kultiviert wird. Das Kraut wird seit 1829 auch in Europa als Heilmittel verwendet (*Herba Lobeliae offic.*, „indianischer Tabak“). Die oberirdischen Teile werden getrocknet; sie enthalten etwa 0,25% Alkaloide. Das Kraut wirkt günstig bei asthmatischen Zuständen, daneben aber auch brechenenerregend und schweißtreibend. Mit dem Namen Lobelin wurden eine Anzahl Alkaloidpräparate belegt, die aber alle Gemische gewesen sind und daher neben der erwünschten Wirkung auf das Atemzentrum auch die verhängnisvollen Nebenwirkungen, wie Erbrechen, Gefäßerweiterung zeigten.

Die Reindarstellung des Lobelins und seine Einführung in die Medizin verdankt man den Arbeiten der Brüder Heinrich und Hermann Wieland, die bereits 1915¹ eine erste Mitteilung erscheinen ließen. Die Erkenntnis, daß im Lobelin ein vielfach lebensrettendes Medikament gefunden sei, führte den Chemiker Heinrich Wieland (Nobelpreis 1927) zu einer systematischen Bearbeitung der Lobelia-Alkaloide, die im Verein mit den Untersuchungen des wissenschaftlichen Laboratoriums von C. H. Böhringer Sohn die Auffindung von nunmehr 10 Alkaloiden brachte. Der Pharmakologe Hermann Wieland († 1929) konnte mit Eckstein und Rominger² 1921 von guten Erfolgen mit Lobelin in der Kinderheilkunde berichten, wodurch das neue Heilmittel allgemeines Interesse weckte, eine bereits recht beträchtliche pharmakologische Literatur veranlaßte und nun als dauernder Besitz der Unfallmedizin und Therapie gelten kann.

Von den 10 bisher gefundenen Alkaloiden sind von Heinrich Wieland³ erst die 5 folgenden beschrieben worden: Lobelin, Lobelamin,

1) Herm. Wieland, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **79**. 95 (1915).

2) A. Eckstein, E. Rominger u. Herm. Wieland, Zeitschr. f. Kinderheilk. **28**. 218 (1921).

3) Heinr. Wieland, Ber. d. d. chem. Ges. **54**. 1784 (1921). — Heinr. Wieland Cl. Schöpf und W. Hermesen, Annal. d. Chem. **444**. 40 (1925). — H. Wieland und O. Dragendorff, ebd. **473**. 83 (1929). — H. Wieland u. J. Drishaus, ebd. **473**. 102 (1929). — H. Wieland, W. Koschara u. E. Dane, ebd. **473**. 118 (1929). — Aus der älteren Literatur seien genannt: Siebert, Dissert. Marburg 1891. — Dreser, Arch. exp. Pathol. u. Pharm. **26**. 237 (1890). — Die erste Erwähnung findet man bei Procter, Amer. Journ. Pharm. **9**. 98 (1836).

Lobelanidin, Nor-lobelanin, Nor-lobelanidin. Das früher Lobelidin genannte Alkaloid erwies sich nunmehr als die *razemische* Form des Lobelins; ein als Isolobelanin bezeichnetes Alkaloid wurde später als Nor-lobelanin erkannt. Diese Alkaloide stehen in einem sehr nahen Verhältnis zueinander. Die übrigen Basen sollen nach Wieland einem andern chemischen Typus angehören.

„Die Isolierung¹ der kristallisierten Base (Lobelin) gelang auf Grund der Beobachtung, daß ihr salzsaures Salz aus der wässerigen Lösung durch Chloroform ausgeschüttelt werden kann, während die harzigen Salze der Begleitbasen im Wasser festgehalten werden. Man verfährt so, daß man die schwach übersäuerten Lösungen der aus der Extraktion gewonnenen rohen Alkaloide etwa 10 mal mit jeweils dem 20. Teil ihres Volumens von Chloroform kräftig durchschüttelt.

Die vereinigten Chloroform-Auszüge hinterlassen nach dem Abdampfen des Lösungsmittels — zuletzt im Vakuum — einen hellbraunen Sirup, den man des öfteren mit der doppelten Raummenge Wasser von 60° je 10 Minuten digeriert. Die einzelnen Auszüge werden, durch trockene Filter filtriert, in Glasschalen zur Kristallisation aufgestellt. Nachdem diese begonnen hat, werden die Lösungen im Vakuum-Exsikkator über festem Ätzalkali und konz. Schwefelsäure langsam eingeengt. Das ausgeschiedene Chlorhydrat, dem noch Schmieranhaftungen anhaften, kann durch Umkristallisieren aus heißem Wasser gereinigt werden.

Zur Gewinnung der Lobelinbase werden die vereinigten Kristallisationen rasch in warmem Wasser gelöst und in der unterkühlten Lösung im Scheidetrichter unter Äther mit einem kleinen Überschuß von Natronlauge zerlegt. Die frei gemachte Base wird sofort in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Pottasche destilliert man die Hauptmenge des Äthers ab und überläßt die konzentrierte Lösung dann der langsamen Eindunstung, die bald Kristalle liefert. Zur weiteren Reinigung kann man aus Alkohol oder Benzol umkristallisieren oder auch die Rohbase aus der Hülse fraktioniert mit Äther extrahieren, wodurch sie in besonders schönen Kristallen gewonnen wird. Aus allen drei Lösungsmitteln kristallisiert das Alkaloid in einheitlichen, glänzenden, breiten farblosen Nadeln.“ (Wieland.)

1) S. a. C. H. Böhringer Sohn, Nieder-Ingelheim, D. R. P. 336335, 340116, 362380. — Engl. Pat. 145621, 145622, 156190. — In der Patent- und pharmazeut. Literatur wurden die Hauptbase auch als α -Lobelin, die Nebenbasen als β -, γ -Lobelin bezeichnet. — Bei Böhringer wurden die Alkaloide Lobelanin und Lobelanidin entdeckt.

Siehe auch D. R. P. 279553, 389816. — Schweiz. Pat. 102143.

Nach H. Lestra, Bull. scienc. pharm. 1926, S. 16, ist die Methode von Wieland-Böhringer tatsächlich die beste zur Isolierung der kristallisierenden Basen. Lestra konnte aber von diesen nur 0,02 g aus 1 kg der Pflanze erhalten, während der gesamte Alkaloidgehalt 3,9 g betrug.

Das Lobelidin (d, l-Lobelin, s. oben) wurde in den letzten ätherischen Mutterlaugen vom Lobelin gefunden. Das Lobelanin findet sich nach dem Lobelin am reichsten in den Lobeliablättern. Es ist löslicher und sammelt sich daher in den Mutterlaugen an. Die Isolierung und Reinigung geschah unter Vermittlung der ziemlich schwer löslichen Halogenwasserstoffsalze. Lobelanidin wurde als Nitrat aus den Mutterlaugen des Lobelaninchlorhydrats gewonnen und aus Aceton, dann aus 50 % igem Alkohol umkristallisiert. In den Mutterlaugen dieses Nitrats wurde das „Isolobelanin“ (Nor-lobelanin) nachgewiesen.

Physikalische und analytische Eigenschaften

Lobelin, $C_{22}H_{27}NO_2$. Kristallhabitus s. oben. F. 130—131°. Sehr schwer löslich in Wasser und Petroläther, leicht in Chloroform, heißem Benzol und heißem Alkohol. In der Kälte ist die Löslichkeit in Benzol größer als die in Alkohol. Eine kaltgesättigte alkoholische Lösung enthält 3,7 % an Alkaloid. $[\alpha]_D^{15} = -42,85^\circ$ in alkoholischer Lösung.

Die Salze mit Mineralsäuren reagieren neutral. Sie kristallisieren gut. Ihre Löslichkeit nimmt in der Reihenfolge: Sulfat, Nitrat, Bromid, Chlorid zu. Das Chlorhydrat, welches praktisch angewendet wird, wird am besten in der Weise dargestellt, daß man eine warme, möglichst konzentrierte, alkoholische Lösung der Base bis zur neutralen Reaktion gegen Lackmus mit ätherischer Salzsäure versetzt und, ehe die Kristallisation begonnen hat, noch absoluten Äther zufügt. Das Salz kristallisiert in schönen Rosetten, die aus feinen Nadeln zusammengesetzt sind; es ist in Alkohol ziemlich leicht löslich, viel schwerer in Wasser, aus dem es umkristallisiert werden kann. Es schmilzt bei 182° zu einer roten Flüssigkeit. Die schwer löslichen Quecksilber- und Platindoppelsalze sind amorph.

d, l-Lobelin (Lobelidin), $C_{22}H_{27}NO_2$. Aus Alkohol kristallisiert es in sternförmig angeordneten, unregelmäßig begrenzten kleinen Prismen. F. 110°. Das salzsaure Salz ist in Wasser leichter löslich als jenes des Lobelins und kristallisiert weniger gut. Gegen 160° färbt es sich gelb, dann rot und schmilzt bei 170°.

Lobelanin, $C_{22}H_{25}NO_2$, kristallisiert aus Äther oder Petroläther in Nadeln. F. 99°. Schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol, Aceton, Chloroform, Benzol. Optisch inaktiv. Platinat kristallisiert, ebenso Perchlorat F. 173—174°. Das Chlorhydrat, F. 188° (Zers.), kristallisiert aus Wasser in Prismen oder langen Nadeln. Schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht in Chloroform.

Lobelanidin, $C_{22}H_{29}NO_2$, aus Alkohol in breiten Prismen. F. 150°. Unlöslich in Wasser, schwer in Äther, leicht in Aceton, Benzol. Optisch inaktiv. Chlorhydrat, Nadeln aus Alkohol, F. 135—138°.

Nor-lobelanin, $C_{21}H_{23}NO_3$, von W. Hermesen (l. c.) aus dem rohen Lobelanidin-nitrat isoliert, ist ebenso wie alle Alkaloide mit Ausnahme des Lobelins optisch inaktiv. F. 120—121°.

Nor-lobelanidin, $C_{21}H_{25}NO_3$. Das Chlorhydrat dieser Base kristallisiert mit dem ebenfalls schwer löslichen Chlorhydrat des homologen Lobelanidins aus. Die Trennung erfolgte durch heißen absoluten Alkohol, der nur das Salz des Lobelanidins aufnahm. Das salzsaure Salz bildet lange Nadelchen, F. 244°. Das freie Alkaloid ist in Äther leichter löslich als Lobelanidin. Derbe glänzende Drusen oder lange Nadeln. F. 120°.

Das officinelle Lobelinhydrochlorid gibt beim Kochen der verdünnten wässrigen Lösung den eigenartigen Geruch des Acetophenons, der nach Zusatz eines Tropfens Natronlauge noch deutlicher wird. In Schwefelsäure ist das Salz farblos löslich, auf Zusatz eines Tropfens Formaldehydschwefelsäure tritt eine charakteristische kirschrote Färbung auf. Im Handel befinden sich Ampullen der 1% igen wässrigen Lösung des Chlorhydrats zu 1 ccm und solche mit 0,003 g. Diese Lösungen dürfen nicht erhitzt werden. Charakteristisch für das salzsaure Salz ist seine Löslichkeit in Chloroform.¹

In der *Lobelia sessilifolia* wurde ein Alkaloid gefunden², das mit Lobelin identisch sein dürfte; es gab wenigstens die gleichen pharmakologischen Reaktionen auf das Atemzentrum, ferner Blutdruckerniedrigung und in kleinen Dosen sedativen Effekt.

Konstitution und Synthese der Lobelingruppe der *Lobelia*-Alkaloide. Das Lobelin ist eine tertiäre Base. Bei den Spaltungen mit Alkalien und Säuren entsteht in hoher Ausbeute Methylamin. Es ließ sich zeigen, daß der methylierte Stickstoff mit den beiden anderen Valenzen einem heterocyklischen Ring angehört, wiewohl die Alkaloide sich beim Abbaubersuch nach Hofmannscher Methode anormal verhielten. Schließlich gelang es aber Wieland und Dragendorff das Lobelanin unter Abspaltung von Trimethylamin (nach der Methylierung) in eine stickstofffreie Verbindung überzuführen, die nach der katalytischen Hydrierung als 1,7-Dibenzoyl-heptan erkannt wurde. Bei den nahen Beziehungen, die zwischen den 5 genannten Alkaloiden herrschen, worüber die Zusammenstellung (s. unten) nähere Auskunft gibt, ist jeder derartige Befund an einem dieser Nebenalkaloide auch für das Lobelin gültig.

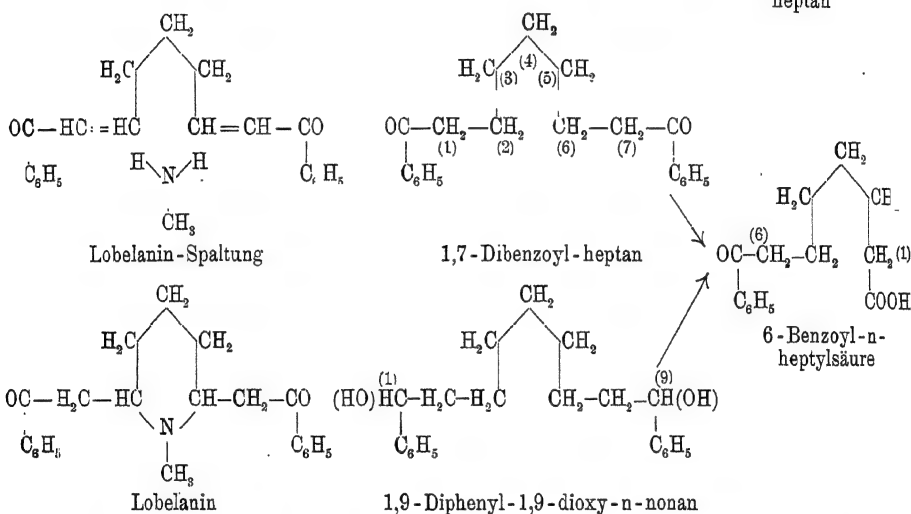
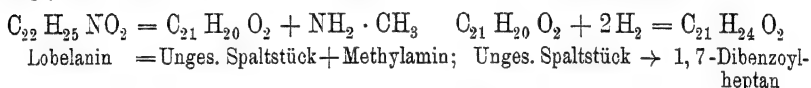
Das 1,7-Dibenzoyl-heptan entstand durch Aufnahme von 2 Wasserstoffmolekülen während der Hydrierung des primären ungesättigten

1) Zusammenfassende Darstellungen s. a. E. Cattelain, Journ. Pharm. et de Chim. (8) 4. 397 (1926). — H. Leffmann, Amer. Journ. Pharm. 98. 637 (1926).

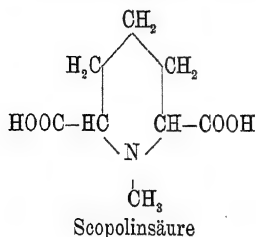
2) S. Kubota, S. Nakashima und R. Ito, Journ. Americ. pharm. Assoc. 18. 350 (1929).

Abbauproduktes mittels Palladium und Wasserstoff in alkoholischer Lösung. Hydrierte man in Eisessig, so wurden 4 Mol Wasserstoff aufgenommen, unter Bildung eines Glykols, das mit Chromsäure wieder zum Dibenzoyl-heptan oxydiert werden konnte. Energischere Oxydation führte zur 6-Benzoyl-n-heptylsäure. Die letztgenannten Verbindungen waren schon bekannt und über ihre Konstitution konnte somit kein Zweifel bestehen.

Aus diesen Reaktionen ist bereits mit einiger Wahrscheinlichkeit das Konstitutionsbild der Alkaloide der Lobelingruppe zu erschließen. Unsicher blieb zunächst, wie sich der $-N \cdot CH_3-$ Rest ins Molekül einfügt, bzw. ein wieviel-gliedriger Heterocyclus anzunehmen ist.



Wie man aus diesen Formulierungen ersieht, ist der 6-Ring des Piperidins als Heterocyclus angenommen worden. Es gelang auch tatsächlich Wieland und Dane den Piperidinring durch Oxydation des Lobelanins mittels Chromsäure zu Scopolinsäure (s. a. S. 303) nachzuweisen.



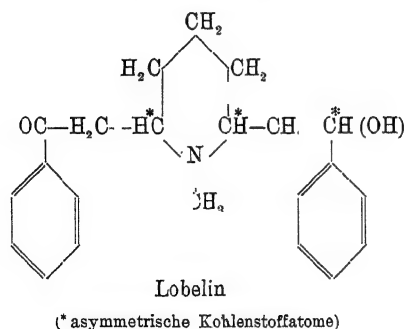
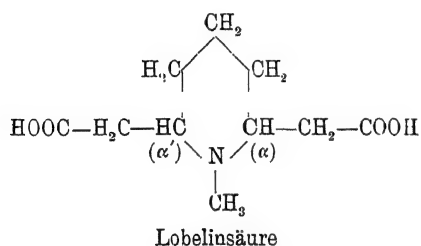
Auch stereochemische Überlegungen führen zum gleichen Schlusse. Die Alkaloide enthalten zwei asymmetrische Kohlenstoffatome an den dem Stickstoff benachbarten Stellen; außerdem sind jene Kohlenstoffatome asymmetrisch, die sekundäre Carbinolgruppen enthalten. Lobelanin hat also nur 2, Lobelin 3 und Lobelanidin 4 asym-

metrische Kohlenstoffatome. Trotzdem ist, wie schon bemerkt, einzig das Lobelin optisch aktiv. Dies läßt sich nur durch die Symmetrie des Moleküls erklären, wodurch sich die symmetrisch angeordneten asym-

metrischen Kohlenstoffatome gegenseitig kompensieren. Bei der Hydrierung des Lobelins zu Lobelanidin wird also zwar ein weiteres Kohlenstoffatom asymmetrisch, trotzdem aber das optisch aktive Lobelin in eine optisch inaktive Base verwandeln, weil diese Hydrierung eben mit einem Symmetrischwerden des ganzen Moleküls verbunden ist.¹

Die geforderte Symmetrie des Moleküls macht die Einfügung in den 5- oder 7-Ring unmöglich, es kommt nur der 6- oder 8-Ring in Frage. Der 8-Ring macht aber die Abspaltung von Acetophenon, von welcher unten noch die Rede sein wird, schwer verständlich, insbesondere ließe es sich nicht deuten, wie bei der Zinkstaubdestillation von Lobelanin mehr als ein Mol von Acetophenon entstehen könne.

Der Nachweis der N-Methylpiperidin-Gruppe ließ sich übrigens noch auf eine dritte Art sicherstellen. Es konnte nämlich das Dioxim des Lobelanins zu einem Dianilid umgelagert werden, das durch Salzsäure in Anilin und eine Säure zerlegt wurde, die Lobelinsäure, $C_{10}H_{17}NO_4$, die sich als identisch mit N-Methylpiperidin- α, α' -diessigsäure erwies.

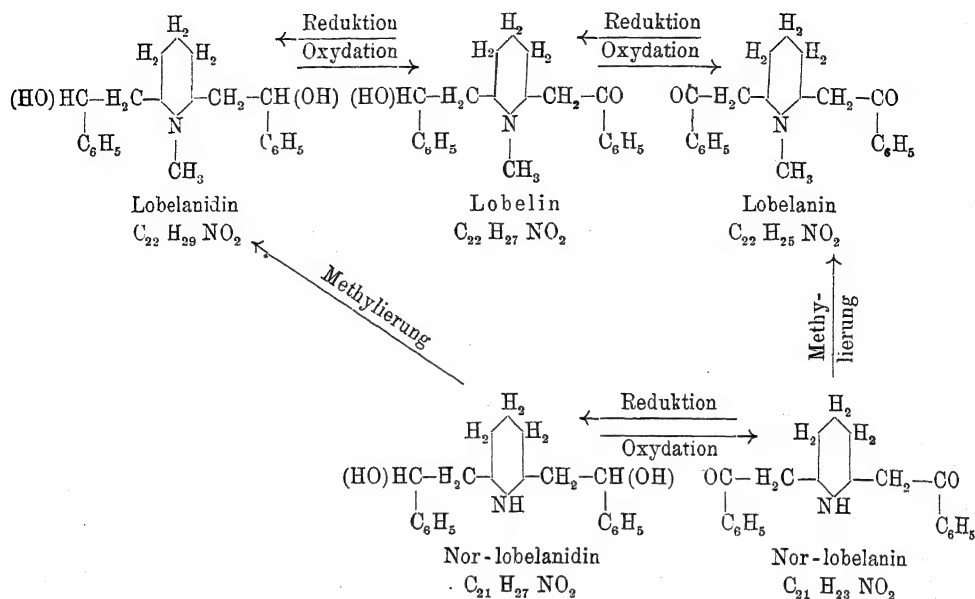


Lobelin ist ein Ketonalkohol, der sich durch Chromsäure und Eisessig zum Diketon Lobelanin oxydieren läßt. Damit ist die Konstitution des Lobelins sichergestellt. Das Lobelanidin läßt sich in gleicher Weise in Lobelanin überführen; es ist das dem Lobelin analog konstituierte doppelseitige Carbinol.

Die ursprünglich als Lobelidin bezeichnete Base ließ sich durch Chromsäure ebenfalls zu Lobelanin oxydieren, andererseits wurde sie selbst durch partielle Oxydation von Lobelanidin gewonnen. Daß es sich tatsächlich um die d,l-Form des Lobelins handelt, zeigte ihre Spaltung mittels Weinsäure, wobei die l-Form

mit dem natürlichen Lobelin identifiziert werden konnte. Die Basen mit sekundärem Stickstoff endlich ließen sich ebenfalls in ihrem Verwandtschaftsverhältnis erkennen. Nor-lobelanin konnte zu Nor-lobelanidin reduziert werden, aus dem es auch durch Oxydation gewonnen wurde. Nor-lobelanidin konnte auch durch Methylierung mittels Toluolsulfonsäure-methylester in Lobelanidin verwandelt werden.

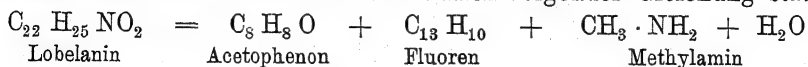
1) Lobelanidin ist also eine doppelte „meso“-Verbindung.



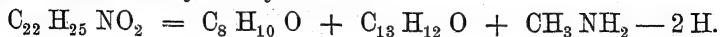
Die hier geschilderte Konstitutionsermittlung konnte erst auf einem Umwege geleistet werden. Es war nämlich früher nicht gelungen, im Lobelanin Ketongruppen nachzuweisen. Wieland nahm daher an, daß im Lobelanin zwei (und im Lobelin eine) ätherartige Sauerstoff-Bindungen vorhanden sind, die sich unter Wasserstoffaufnahme in die Alkohole verwandeln lassen. Außerdem zeigten die Alkaloide merkwürdige Umwandlungen unter Bildung von Fluoren bzw. Benzhydrol, die tatsächlich zu wesentlich andern Formulierungen verführten, da sich diese Reaktionen auch jetzt auf Grund der sichergestellten Formeln nur schwer verständlich machen lassen.

Wie schon bemerkt, gelang es dann doch, ein Dioxim des Lobelanins herzustellen, und auch die Oxydation der Carbinole mit Chromsäure zu den Wasserstoff-ärmeren Alkaloiden wies auf das Bestehen von Ketongruppen hin.

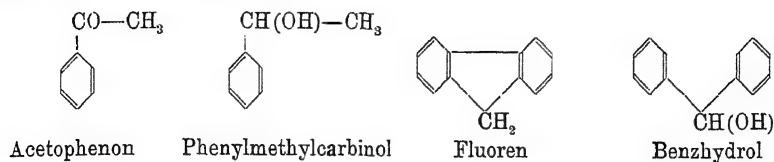
Alle Alkaloide der Lobelingruppe spalten leicht Acetophenon aus dem Moleküle ab. Lobelin und Lobelanin schon beim Erhitzen über den Schmelzpunkt. Diese Zerfallreaktion wurde besonders beim Lobelanin gut studiert. Beim Erhitzen auf 140° wird bis 50% der theoretisch möglichen Menge Acetophenon gewonnen. Beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure auf 125° findet der Zerfall nach folgender Gleichung statt:



Mit alkoholischer Kalilauge erwärmt, entsteht neben Methylamin Benzhydrol und Phenylmethylcarbinol:

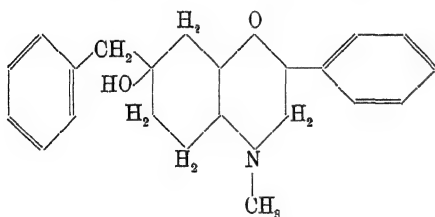


Hier findet eine Reduktion des primär gebildeten Acetophenons zu Phenylmethylcarbinol statt.



Vom Lobelin war bekannt, daß es in saurer Lösung gegen Permanganat beständig sei und daß eine Hydroxylgruppe vorhanden sein müsse, da es sich benzoyleieren ließ. Lobelanin lieferte bei der Oxydation mit Permanganat pro Molekül 2 Mol Benzoesäure. Die eben erwähnten Spaltungen ließen noch einen dritten, aber hydrierten Benzolkern vermuten, wodurch eine gewisse Analogie mit den Morphinderivaten gegeben schien. In diesen hydroaromatischen Teil verlegte Wieland alle Haftstellen für die Sauerstoff- und Stickstoffgruppen, da sonst das Auftreten substituierter Benzoesäuren zu erwarten gewesen wäre.

Auf Grund weiterer Beobachtungen glaubte Wieland das folgende Konstitutionsbild für das Lobelin vorschlagen zu können:



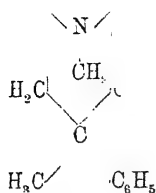
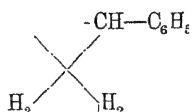
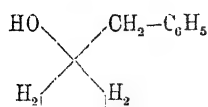
Beim Versuch, das Lobelanidin, welches dann den Rest $\text{— N(CH}_3\text{) · CH}_2\text{ · CH(OH) · C}_6\text{H}_5$ enthalten sollte, durch den Hofmannschen Abbau zu stickstofffreien Verbindungen abzubauen, kam Wieland zu Resultaten, die sich mit dieser Form-

mulierung aber nicht in Einklang bringen ließen. Die quaternäre Ammoniumbase erwies sich „als derart beständig, daß sie kaum auseinander zu bringen war, daß jedenfalls kein brauchbares Produkt aus dem teilweise erreichten Zerfall sich erhalten ließ“.

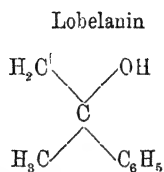
Das Lobelanidin schien tertiäre Alkoholgruppen zu enthalten, da sie sich sowohl gegen katalytisch erregten Wasserstoff, wie gegen Chromsäure beständig zeigten. Wurden die Hydroxyle gegen Chlor ausgetauscht und dann reduziert, so wurde der Stammkörper der Alkaloide gewonnen, der den Namen Lobelan erhielt. Aber auch die Stammsubstanz ließ sich nicht nach Hofmann abbauen.

Wieland stellte nun gemeinsam mit O. Dragendorff¹ einfachere Basen synthetisch dar, um ihr Verhalten beim Abbau nach Hofmann zu vergleichen. Diese Basen der Cyclohexylreihe zeigten aber ein normales Verhalten, weshalb die Anschauung verlassen wurde, daß die Lobelia-Alkaloide Derivate eines komplizierten Cyclohexans wären. Für

1) H. Wieland u. O. Dragendorff, Annal. d. Chem. **444**, 47 (1925).



Lobelin



Lobelanidin

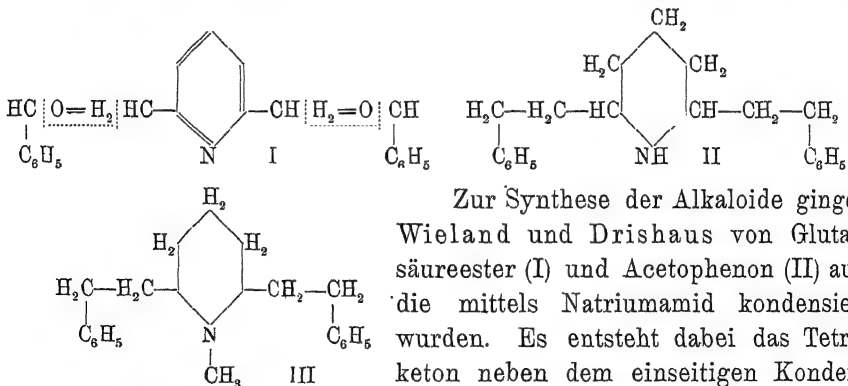
verlassene Formulierungen nach Wieland 1925

das Lobelin wurde nun eine neue Konstitutionsformel zur Diskussion gestellt, die aber wenig befriedigte und auch durch Versuche von Schülern Wielands in synthetischer Richtung¹ nicht gestützt werden konnte.

Die Tatsache, daß sich die Bildung des Fluorens und Benzhydrols aus Verbindungen der nunmehr angegebenen Struktur nur schwer, ja selbst jene des

Acetophenons nicht ohne weiteres verstehen läßt, braucht aber an der Richtigkeit derselben um so weniger zweifeln zu lassen, als es sowohl Wieland², als auch dem Laboratorium von Böhringer³ gelungen ist, die Alkaloide der Lobelingruppe auf Grund der neuen Formulierungen Wielands synthetisch aufzubauen. Auch das Prinzip, therapeutisch nicht verwertbare Nebenbasen in das wertvolle Hauptalkaloid überzuführen, das wir auch bei den Ipecacuanha-Alkaloiden in Verwendung sahen, ist hier schon ausgenutzt worden.⁴

Die Stammsubstanz der Lobelingruppe, das Nor-lobelan kann nach Wieland und Drishaus durch Kondensation von α, α' -Dimethyl-pyridin (Lutidin) mit 2 Molekülen Benzaldehyd erhalten werden. Durch Hydrierung des Kondensationsprodukts I mit Natrium und Alkohol erhält man α, α' -Diphenäthyl-piperidin II, das am Stickstoff methyliert, ein Jodmethylat gibt, das sich mit jenem des Lobelans III identisch erwies.



Zur Synthese der Alkaloide gingen Wieland und Drishaus von Glutarsäureester (I) und Acetophenon (II) aus, die mittels Natriumamid kondensiert wurden. Es entsteht dabei das Tetra-keton neben dem einseitigen Kondens-

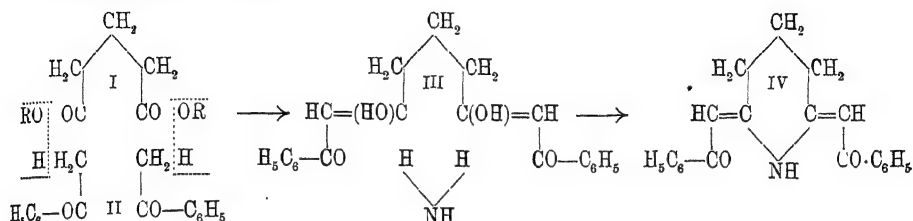
1) Cl. Schöpf u. E. Boettcher, ebd. 448. 1 (1926).

2) H. Wieland u. I. Drishaus, Annal. d. Chem. 473. 102 (1929).

3) G. Scheuing u. L. Winterhalder, ebd. 473. 126 (1929).

4) A. Böhringer, Engl. Pat. 314532 (Anmeld.) — Lobelanidin wird mit Oxydationsmitteln behandelt und die gebildeten Alkaloide Lobelanin und Lobelin von einander getrennt, letzteres in die optischen Antipoden aufgespalten.

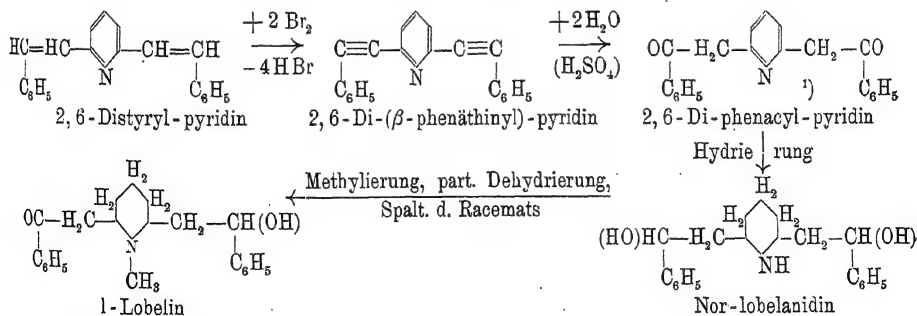
sationsprodukt, der Diketocarbonsäure, das durch nochmalige Kondensation mit Acetophenon in das gleiche Tetraketon überführbar ist. Dieses Tetraketon oder 1, 7-Dibenzoyl-heptadion-2, 6 gibt mit Ammoniak bei 100° α , α' -Diphenacyliden-piperidin (IV), da das Tetraketon hier in seiner Enolform (III) reagierte.



Es gelang nicht, durch direkte Hydrierung die Verbindung IV in Nor-lobelanidin überzuführen. Nach zahllosen Versuchen erwies sich der folgende Weg zu den Lobelia-Alkaloiden gangbar: die in den gebräuchlichen Lösungsmitteln kaum lösliche Verbindung IV konnte schließlich mit Platinoxid in Pyridin zum disekundären Alkohol hydriert werden. Dabei wurden 2 isomere Nor-lobelanidien (α und β) erhalten. Durch energische Hydrierung mit Natrium und Alkohol gelingt es zwar, die semicyklischen Doppelbindungen zu sättigen, gleichzeitig wird aber auch der Sauerstoff wegreduziert unter Bildung stereoisomerer Nor-lobelane.

Dagegen war die Hydrierung von β -Nor-lobelanidien mit Aluminium-Amalgam in Äther erfolgreich. Aus dem Basengemisch ließ sich Nor-lobelanidin isolieren. Eine stereoisomere ölige Begleitbase ließ sich durch Oxydation mit Chromsäure in Nor-lobelanin überführen. Da man von diesen Basen nach früheren Ausführungen zu den übrigen Lobelia-Alkaloiden der Lobelingruppe gelangen kann, sind also alle diese Alkaloide synthetisch zugänglich geworden. Auch die sterischen Verhältnisse wurden weitgehend aufgeklärt.

Zu einer technisch durchführbaren Synthese des Lobelins gelangten Scheuing und Winterhalder auf folgendem Wege:



1) Die Gruppe $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_2-$ nennt man mit Staedel, Ber. d. d. chem. Ges. 16. 22 (1883) „Phenacyl“. Lobelanin ist also α , α' -Di-phenacyl-N-methylpiperidin, Lobelin das einseitige Phenacyl-Derivat und halbseitige Carbinol.

Vom 2,6-Di-phenacyl-pyridin kann man leichter zum Lobelin gelangen durch Hydrieren des Additionsproduktes mit Toluolsulfosäuremethylester. „Durch den Übergang der tertiären Base in das quartäre Salz wird der aromatische Charakter des Pyridinrings so weit gestört, daß sich die Reihenfolge der Wasserstoffaufnahme ändert. Während Diphenacyl-pyridin selbst auch als Salz, zunächst Wasserstoff an den Carbonylgruppen aufnimmt und dann erst im Pyridinkern, werden die quaternären Salze desselben zuerst im Pyridinkern hydriert“. Man kann so, wenn auch nicht besonders glatt aus dem quartären Salze direkt d, l-Lobelin erhalten, indem man die Hydrierung nach Aufnahme von 4 Mol Wasserstoff, nämlich 3 für den Pyridinkern und 1 für eine Carbonylgruppe, abbricht.

Pharmakologie und therapeutische Anwendung. Die älteren Untersuchungen über die Lobelinwirkung sind wertlos, da es sich durchwegs um unreine Präparate handelte, Gemische des Lobelins mit emetisch wirkenden und blutdruckherabsetzenden Nebenbasen, die der Anwendung von Lobeliapräparaten einen problematischen Wert gaben. Ott und Dreser (l. c.) beschreiben es vornehmlich als Respirationsgift und Emetikum, Bliedtner und Edmunds finden eine große Ähnlichkeit mit der Nicotinwirkung.¹ Ein reineres Präparat scheint Nuñez² verwendet zu haben. Er führte die Anwendung des Lobelins bei bronchitischer Dyspnöe und spasmotischem Asthma ein. Im Gegensatz zur Lobelia-tinktur wirkte es auch nicht emetisch.

Das von Heinrich Wieland zuerst rein erhaltene Lobelin ist von Hermann Wieland³ pharmakologisch untersucht worden. Die Erfolge in der Kinderheilkunde (siehe oben) spornten dann auch zur näheren chemischen Bearbeitung der Alkaloide an. Die günstigen, bei vorsichtiger Dosierung meist von unerwünschten Nebenerscheinungen freien Wirkungen erstrecken sich auf Pneumonien, Bronchiolitis, Atemstörungen nach krampfstillenden Mitteln, Narkose-Apnoe, Asphyxie der Neugeborenen⁴,

1) Ott, Philadelphia Medical Times 1875. 123. — The Lancet, 1884. 265. — Dissertationen von W. Rönnberg, Rostock 1880, N. v. Rosen, (Dragendorff), Dorpat 1886, E. Bliedtner, Kiel 1891. — Ch. Edmunds, Journ. pharmac. exp. therap. 1. 27. — Amer. Journ. of Physiol. 11. 79 (1904). — In älteren Darstellungen wird Lobelin noch in die pharmakologische Gruppe des Nicotins eingereiht. Näheres s. S. 352. Neuere Arbeiten, in welchen diese sogenannten „Gangliengifte“ verglichen werden, siehe A. J. Kusnetzow, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 135. 333 (1928), Einfluß von Cytisin, Nicotin, Lobelin, Coniin, Spartein und Gelsemin auf isolierte Nebennieren. — B. A. Houssay u. E. Hug, Compt. rend. Soc. Biol. 99. 1508 (1928); Ähnlichkeit der Wirkung von Lobelin und Nicotin auf das Atem- und Vaguszentrum.

2) Nuñez, Brit. Med. Journ. 1889, S. 1051.

3) Herm. Wieland, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 79. 95 (1915). — Herm. Wieland u. Rud. L. Mayer, ebd. 92. 195 (1922). — 95. 5 (1922).

4) v. Mikulicz-Radecki, Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 39. — Th. v. Miltner, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1923, Nr. 62.

Meningitis, Kehlkopfdiphtherie¹, Asthma bronchiale (hier weniger sicher), Roentgenkater.²

Ganz ausgezeichnete, bereits in zahlreichen Fällen direkt lebensrettende Wirkungen hat man bei Vergiftungen gesehen, die Atemlähmungen im Gefolge haben, wie Morphin-³ und Scopolaminvergiftungen, Vergiftungen durch Cocain, Schlafmittel, Blausäure, Benzin, Leuchtgas, Kohlenoxyd. Die Wirkung gegenüber diesen Giften ist ungleich. Die Atemlähmung durch Morphin ist sehr leicht, jene durch Urethan weniger gut und die durch Chloralhydratvergiftung schwer zu beeinflussen (Tierversuche H. Wieland und R. Mayer).

Eine Reihe von Untersuchungen bezieht sich auf die Stimulierung der Atmung von narkotisierten Versuchstieren.⁴ In der Chirurgie können die mitunter schlagartig einsetzenden Atemlähmungen der narkotisierten Patienten durch Lobelininjektionen behoben werden, ohne die Operation zu stören.⁵ Postoperativ begünstigen Lobelininjektionen die Entfernung

1) Ochsenius, Med. Klin. 1924, S. 1016.

2) G. v. Pannewitz, München. med. Wochenschr. 1927, S. 1624.

3) Über eine Lebensrettung durch intramuskuläre Lobelingaben nach Einnahme von 3,6 g Morphin s. S. 544. — Lobelin wird jetzt bei Morphinvergiftungen dem Atropin vorgezogen. S. a. E. Joël, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 132. 63 (1928). — Holm, Klin. Wochenschr. 1925, S. 25. — K. H. Erb, Münch. med. Wochenschr. 1928, S. 1376, hatte mit Lobelin bei einer Lähmung des Atemzentrums infolge Scopolamin-Morphin-Überdosierung einen Versager und empfiehlt die rettende Kohlensäureinhalation. Diese ist zwar überlegen, kann aber das leicht zu handhabende Lobelin nicht verdrängen. Die vorangehende Lobelin-Applikation beeinträchtigt die Kohlensäureanwendung nicht.

In Vergiftungsfällen verschiedener Art, bei denen die Atmung stockt, sollen neben der Lobelineinspritzung alle andern Maßnahmen der Wiederbelebung, insbesondere künstliche Atmung und Sauerstoffdarreichung „ohne jede Einschränkung und mit unverminderter Gewissenhaftigkeit“ durchgeführt werden.

Über eine Lebensrettung bei anaphylaktischem Glottisödem siehe Nördlinger, Therapie d. Gegw. 1927, S. 93. — Rettung durch Lobelin bei einer schweren Lysolvergiftung s. A. Goldberger, Mediz. Klin. 1928, S. 1068. — Wiederbelebung einer moribunden Selbstmörderin (Erhängung) s. G. Schramm, Klin. Wochenschr. 1926, S. 127.

4) Versuche an Hunden in Chloral-Narkose s. S. Wright, F. R. Curtis u. M. B. Leeds, The Lancet 1929, S. 439. — Versuche an Kaninchen nach Morphingaben s. E. Helaers, Compt. rend. Soc. Biol. 97. 914 (1927). — S. Hara, Japan med. World, 7. (1927). — K. Schübel u. W. Gehlen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 133. 295 (1928). — R. Schoen u. E. Derra, ebd. 133. 257 (1928). — Versuche an Hunden und Kaninchen A. Terzikow, Ref. Ber. ges. Physiol u. exp. Pharm. 36. 718 (1926). — S. Wright, The Lancet 1926, 1255. — Versuche an Kaninchen, Ratten, Mäusen s. E. Joel (l. c.) — Versuche an Mäusen s. A. Schwartz, Compt. rend. Soc. Biol. 96. 645, 648 (1927). Versuche an verschiedenen Tieren nach Morphin- oder Schlafmittel-Narkose usw. s. M. J. King, H. R. Hosmer u. M. Dresbach, Journ. Pharm. exp. Therap. 1928, S. 241. — P. Guns, Arch. intern. Pharmac. et de Thérapie 32. 173 (1926).

5) Über Lobelinwirkung bei Atemkollaps in der Narkose s. a. A. Hellwig, Zentralbl. f. Chirurg. 1922, 731. — E. Puppel, Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, 165. — Pfitzner, Klin. Wochenschr. 1926, S. 2143.

des Narkotikums aus dem Körper und vermögen dadurch Erbrechen einzuschränken oder vor Spätschädigungen (Lungenentzündungen) zu schützen. Hellendall¹ hat in 303 Fällen Lobelin meist sofort nach den Laparotomien oder auch schon während derselben intramuskulär zu 0,01 g injiziert. Pulsfrequenz, Atmungstiefe und Aussehen der Patienten wurden mit 57 Fällen, in denen kein Lobelin gegeben wurde, verglichen. Es handelte sich in der überwiegenden Zahl um Pantopon-Scopolamin-Äthernarkosen. In 202 Fällen, also genau in $\frac{2}{3}$ der Fälle konnte eine Lobelinwirkung festgestellt werden, in 97 Fällen blieb sie aber aus. In 4 dieser Fälle bewirkte Lobelin sogar ein blasses Aussehen. Lobelin wird nach diesen Erfahrungen als ein gutes Unterstützungsmittel, aber nicht als ein Allheilmittel bezeichnet. Einzelne Chirurgen halten überhaupt nicht viel von der Hilfe des Lobelins. So sagt der Oberarzt der Bierschen Klinik in Berlin, Prof. B. Martin²: „Bei Atemstörungen wird das Lobelin von manchen gelobt. Ich habe eine einwandfreie Wirkung desselben in Fällen wirklicher Not nicht gesehen und glaube, daß man sich auf das Lobelin allein nicht verlassen soll.“

Lobelin und Kohlensäure (1920 eingeführt in die Narkose in zweckmäßiger Form von Henderson, Haggard und Coburn) sind heute die vornehmlichsten Mittel zur direkten Beeinflussung der Atmung bei Narkosezwischenfällen. Die Vorteile der Kohlensäureanwendung werden allgemeiner als jene des Lobelins anerkannt. „Die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen am Menschen lassen zum Teil nicht erkennen, in welchem Ausmaß der gesehene Effekt dem Lobelin zuzuschreiben ist, da vielfach mit dem Lobelin andere atmungserregende Pharmaca gegeben oder künstliche Atmung gemacht wurde. Außerdem sind sämtliche Erfolge nicht objektiv registriert, sondern durch subjektive Beurteilung gewonnen“.³ Franken hat die Lobelinwirkung bei der Äther-Chloroform-, Avertin-, Avertin-Äther- und Pernocton-Narkose an Frauen messend verfolgt. Um jede Gefährdung auszuschalten, wurde bei mittlerer Narkosetiefe intravenös nur 0,006 g und intramuskulär 0,01 g verabreicht. Diese intramuskuläre Dosis erwies sich als wenig wirkungsvoll, während die intravenöse Gabe einen schlagartigen Erfolg brachte, der bei sehr langsamer Injektion 5 Minuten anhielt. Die Dosis von 0,003 g intravenös läßt bereits die Nebenwirkung des Vagusreizes in Gestalt von Würgen, Husten und Magen-Darm-Geräuschen erkennen. Nach Franken ist die Lobelinwirkung zu kurz, um die oben erwähnte Beschleunigung des Exhalierens des Narkosemittels hervorzurufen. Wahrscheinlich sind jene

1) H. Hellendall, Zentralbl. f. Gynäkol. 51. 92, 2980 (1927).

2) B. Martin, Deutsche med. Wochenschr. 1928; S. 2070. — Über Lobelin bei der Inhalationsnarkose s. a. H. Wieland u. B. Behrens, Zeitschr. ges. exp. Mediz. 56. 454 (1927).

3) H. Franken, Klin. Wochenschr. 1929, S. 439.

Würgbewegungen usw. fälschlich als Erwachungssymptome aus der Narkose aufgefaßt worden.

Wieland und Behrens (l. c.) empfehlen die subcutane oder intramuskuläre Injektion nicht nur weil die Atmungswirkung länger anhält als bei der intravenösen Einverleibung, sondern auch der geringeren Gefahr wegen. Beim Menschen ist die Narkosetiefe mitunter schwer zu beurteilen und die Lobelindosierung soll der Narkosetiefe angepaßt werden; daher die Empfehlung, mit kleinen Dosen zu beginnen und mit Rücksicht auf die Kreislaufwirkung, die intravenöse Injektion zu vermeiden. Die Hauptgefahr der Überdosierung ist übrigens darin zu sehen, daß der Vagus Kern erregt und das Atemzentrum gelähmt, statt erregt wird.¹ Auch die Krampfzentren der Medulla oblongata werden erregt, wodurch es zu klonischen Hirnkrämpfen kommt.²

Die Erregung des Vaguszentrums bedingt verlangsamte Herzstätigkeit, Blutdrucksenkung, krampfhaften Verschuß der Bronchien. Dreser (1890) und Edmunds (1904) hatten mit den unreinen Präparaten eine Bronchospasmen lösende Wirkung (durch Lähmung der Vagusendungen an den Bronchien) angegeben, was den eupnoischen Einfluß des Lobelins unterstützen sollte.

Die früher angegebene atropinartige Wirkung auf die Vagusenden, welche also eine Hemmung des Vagus und damit beschleunigte Herzstätigkeit zur Folge hätte, konnte ebenso wie die emetische Wirkung am reinen Lobelin nicht bestätigt werden. Atropin hat aber nach Versuchen am Frosch³ auch keinen Einfluß auf die im ganzen lähmenden Wirkungen des Lobelins, weshalb die Verminderung der Frequenz und der Systole nicht auf die Beeinflussung der vegetativen Nerven Elemente, sondern jener der Muskulatur zurückgeführt wird. Bei geschwächten Herzen kann die Lobelinwirkung deletäre Folgen haben.⁴

Der Nachteil, der dem Lobelin anhaftet, ist vor allem die Flüchtigkeit der Wirkung, die durch wiederholte Anwendung kompensiert werden muß. Rosenberg⁵ und andere geben daher meist zunächst 0,003 g Lobelin intravenös und gleich darauf 0,01 g subcutan. Die intravenöse

1) Nach Guns (l. c.) tötet Lobelin schon in kleinen, sonst gut vertragenen Dosen Kaninchen in Äther- oder Chloroformnarkose. Bei Katzen und Hunden zeigt sich dagegen eine gute atemerregende Wirkung.

2) L. Antal, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **115**. 351 (1926).

3) Bo Claeson, Compt. rend. Soc. Biol. **92**. 638, 640 (1924). — P. Testoni, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **124**. 202 (1927).

4) W. J. R. Camp, Journ. Pharm. and exp. Therap. **31**. 393 (1927). — Am Elektrokardiogramm des Säugetierherzens fanden R. W. Whitehead u. D. C. Elliot, ebd. **31**. 145 (1927) mit höheren Dosen von Lobelin eine deutliche Erhöhung der Pulszahl. Lobelin ließ auch eine erhöhte Aktivität der Ventrikel erkennen.

5) M. Rosenberg, Deutsche med. Wochenschr. **51**. 315 (1925). — s. a. E. F. Loewy, Brit. med. Journ. **1929**, S. 796.

Gabe wirkt prompt und kann in kurzen Abständen wiederholt werden. Gibt man 0,01 g sogleich intravenös, so erzielt man fast regelmäßig die entgegengesetzte Wirkung auf das Atemzentrum, indem der Atem 15 bis 30" still steht, worauf einige Minuten, aber nicht länger als bei Gaben von 0,003 g, eine vertiefte Atmung folgt. Bei Pneumonien der oben beschriebenen Art injiziert Rosenberg solange als erforderlich etwa alle 4 Stunden 0,01 g subcutan. Bei schweren Atemstörungen (Vergiftungen) wird in Abständen von wenigen Minuten intravenös injiziert.

Im Handel sind Ampullen zu 0,01 g und zu 0,003 g; letztere außer zur intravenösen Injektion auch zur intramuskulären bei Säuglingen und Neugeborenen. Die größte Einzelgabe ist nach dem Arzneibuch 0,02 g, die Maximaldosis pro Tag 0,1 g, doch kann sie falls nötig überschritten werden. Wiederholungen der Injektionen nach 10—15 Minuten gelten als gefahrlos; sie sind oft der flüchtigen Wirkung wegen erforderlich.

Behrens und Pulewka¹ konnten bei Katzen, deren Respiration durch Kohlenoxyd fast völlig zum Erlöschen gebracht worden war, durch Injektion von 2 mg salzsaurem Lobelin diese wieder in Gang bringen. Auch Bonsmann² empfiehlt intravenöse Lobelingaben bei Kohlenoxydvergiftungen. Bei Kohlenoxydvergiftungen, wie sie in Bergwerken, bei Bränden usw. auch gehäuft vorkommen, konnten wiederholt viele Menschenleben gerettet werden, was vor allem der leichten Handhabung zu danken ist. Auch Blausäurevergiftungen sind jetzt nicht selten, seitdem die Schädlingsbekämpfung mit Blausäure (Durchgasungen) im großen Maßstabe durchgeführt wird.

Um bei Unglücksfällen rasche Hilfe zu ermöglichen, hat das deutsche Reichsgesundheitsamt die subcutane Lobelininjektion auch für Laienhelfer³ freigegeben, was die Ärzte mehrheitlich billigten.⁴ Bei einiger Vorsicht ist diese Anwendung auch ungefährlich. Vergiftungen durch reine⁵ Lobelinlösungen sollen auch nicht bekannt geworden sein.⁶

1) B. Behrens u. P. Pulewka, *Klinische Wochenschrift* **3**. 1677 (1924).

2) M. R. Bonsmann, *ebd.* **3**. 2127 (1924).

3) In Betracht kommen geschulte Feuerwehrleute, Sanitätskolonnen, Rettungsmannschaften der Bergwerke. — S. a. W. Leybold, *Gas- und Wasserfach* **70**. 652 (1927).

4) *Die Mediz. Welt*, **1929**, S. 62, 100, 282.

5) Todesfälle bei Neugeborenen ereigneten sich durch eine strychninartig wirkende Fabrikationsnummer. Die Prüfungsmethoden sind seitdem verfeinert worden. Siehe J. H. Walbaum, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **116**. 1 (1926). — Mit reinem Lobelin trat bei nicht narkotisierten Tieren die tödliche Vergiftung erst durch das 50—100fache der therapeutischen Dosis ein. Gegenindikationen sind z. B. Apoplexie.

6) E. Berger, *Mediz. Welt* **1929**, S. 64. — Über Unglücksfälle in Amerika siehe den Bericht des Council on Pharmacy and Chemistry, *Journ. Americ. Medic. Assoc.* **1927**, S. 693. — J. Mouzon, *La Presse Médic.* **1927**, S. 1241 vermutet, daß auch das ablehnende Urteil amerikanischer Autoren auf Ungleichheit der verwendeten Präparate

Von ärztlicher Seite ist außer der subcutanen, intramuskulären und intravenösen Injektion, auch die intracisternöse (s. S. 226) und intraspinal¹ verwendet worden. Vor der intracardialen wird gewarnt, sie bringt auch gegenüber den anderen Injektionen keinen Vorteil. Dagegen kann man bei bedrohlichen Zuständen Adrenalin intracardial gleichzeitig injizieren. Einige Autoren haben die Lobelin-Injektion auch mit jener von Caffein oder Strophantin kombiniert.

Zur Prüfung des Lobelins auf Reinheit, speziell auf Freiheit von stark toxischen, strychninartig wirkenden Beimengungen, benutzt man jetzt den Froschversuch von Walbaum (l. c.). Gibt man einer Temporaria von 40 g Gewicht 1,0 mg salzsaures Lobelin, so wird mit ziemlicher Sicherheit lediglich eine beginnende Narkose, vielleicht eingeleitet durch ein kurzes Stadium gesteigerter Lebhaftigkeit, zu beobachten sein, aber keine klonischen Krämpfe. Treten andere Wirkungen auf, insbesondere Reflextetanus, dann darf das Präparat nicht verwendet werden.

Steppuhn und Swereff² schlagen vor, den beiläufigen Alkaloidgehalt der Lobeliadrogen durch die Blutdruckwirkung an der Katze zu bestimmen. Als Vergleich dient der Effekt einer bestimmten Adrenalinmenge. Es handelt sich übrigens beim Lobelin offenbar um die Wirkung von Adrenalin, das im Organismus des Versuchstieres in Freiheit gesetzt wird. Auch die Blutzuckererhöhung nach subcutaner Lobelin-Injektion wird auf eine Adrenalinausschüttung zurückgeführt.³ Sie hört aber nach wiederholter Lobelingabe auf, was sich auch an der isolierten Rindernebenniere zeigen ließ.⁴ In Bezug auf Atmung, Blutdruck⁵ und hyperglykämischen Effekt wirkt Lobelin dem Adrenalin jedenfalls ähnlich. Beim chloroformierten Kaninchen konnte aber nur rasche Adrenalin-Injektion die wesentlich andersartige Lobelinwirkung (Atemstillstand, Blutdrucksenkung) ausgleichen und das Tier retten (P. Guns).

zurückgeführt werden könnte. V. H. Norris und S. Weiss wollen im kristallisierten Lobelin überhaupt keinen Fortschritt gegenüber den Präparaten von Dreser und Edmunds erkennen. Journ. Pharm. and exp. Therap. **31**. 43 (1927). — W. J. R. Camps, ebd. **31**. 393 (1927).

1) F. Hazama, Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **46**. 284 (1928). — Münchn. med. Wochenschr. 1927. S. 1418. — Empfohlen für Säuglinge in $\frac{1}{10}$ der Menge, die intravenös gegeben wird. Die Wirkung hält länger an.

2) O. Steppuhn u. W. Swereff, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **141**. 116 (1929).

3) F. Bertram, ebd. **128**. 179 (1928).

4) S. V. Anitschkow, ebd. **118**. 242 (1926).

5) Bei Hunden ruft Lobelin beträchtliche Blutdruckerhöhung hervor, die durch Yohimbin, wahrscheinlich auch durch Ergotamin ins Umgekehrte verwandelt wird; also auch darin eine Analogie zum Adrenalin. Näheres siehe P. Weger u. E. L. Backmann, Compt. rend. Soc. Biol. **96**. 801 (1927). — W. W. Sakussow jun., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **133**. 284 (1928).

Über die Darmwirkung des Lobelins s. Antal und Gömöri.¹

Nach Nisisita² ist Lobelin etwa 4mal stärker atemanregend als Lobelanin, dessen Wirkung zwar schneller eintritt, aber von noch kürzerer Dauer ist.

Auch die anderen Nebenbasen dürften qualitativ ähnlich und atmungs-erregend wirken. Für die Base B (Lobelanin) hatten Wieland und Mayer (l. c.) früher eine halb so starke Atemwirkung wie für Lobelin angegeben; ebenso für das später als racemisches Lobelin erkannte Lobelidin.

Basische Bakterienfarbstoffe

Die letzten Jahre haben dank der Arbeiten von Wrede und Strack³ die vollkommene Aufklärung der Konstitution des blauen Farbstoffs von *Bac. pyocyaneus* gebracht. Durch seine basischen Eigenschaften und sein hohes Molekulargewicht hat er manche Ähnlichkeit mit den Alkaloiden höherer Pflanzen. Die Behandlung dieses Bakterienfarbstoffs, wie des ähnlich zusammengesetzten Prodigiosins an dieser Stelle, erlaubt uns auch eine natürliche Überleitung zu den Alkaloiden unbekannter Stammsubstanz, die wir nach Pflanzengruppen von fortschreitender Organisation vorführen wollen, weshalb wir mit den Alkaloiden der niedersten, der Pilze, beginnen werden.

Pyocyanin, $C_{26}H_{20}N_4O_2$

Über die chemische Natur des charakteristischen blauen Farbstoffs von *Bac. pyocyaneus* war bis vor kurzem nichts Sicheres bekannt, obwohl sich eine Reihe von Forschern mit ihm befaßt hatten. Nach C. Gessard⁴ handelt es sich um eine ptomainartige basische Verbindung. Czapek bemerkt⁵, daß man aus dem Unterbleiben der Pyocyanin-Bildung bei Stickstoffmangel vielleicht den Schluß ziehen darf, daß das Pyocyanin ein stickstoffhaltiges Pigment sei. Beim Prodigiosin wird die stickstoffenthaltende Formel $C_{88}H_{56}NO_5$ von Griffiths mitgeteilt. Trotzdem beschreibt Czapek diese Farbstoffe unter den stickstofffreien Stoffwechselprodukten niederer Pflanzen. Wrede und Hettche⁶ bemerken, daß der Vergleich der Farbstärken ihres reinen Prodigiosins mit den Pro-

1) L. Antal u. P. Gömöri, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **121**. 217 (1927).

2) M. Nisisita, Okayama Igakkai-Zasshi **39**. 1985 (1927). — **40**. 900 (1928).

3) F. Wrede u. E. Strack, Zeitschr. f. physiol. Chem. **140**. 1 (1924). — **142**. 103 (1925). — **177**. 177 (1928). — **181**. 58 (1929). — Deutsche med. Wochenschr. **1924**, S. 1649. — Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 2051 (1929).

4) C. Gessard, Compt. rend. de l'acad. **110**. 418 (1890). — Annal. Inst. Pasteur **33**. 241 (1919).

5) F. Czapek, Biochemie d. Pflanzen. **3**. 372 (1921). — E. Aubel u. H. Colin, Compt. rend. Soc. Biol. **74**. 790 (1913).

6) F. Wrede u. O. Hettche, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 2678 (1929).

digiosin-Präparaten früherer Forscher feststellen ließ, daß diese Präparate nur ca. 2 % des Farbstoffes enthielten.¹ Die Skepsis gegenüber den Angaben früherer Forscher war ja auch begründet, wie die Gegenüberstellung der oben genannten Formel zu jener Wredes, $C_{20}H_{25}N_8O$, zeigt. Pyocyanin enthält gar 4 Stickstoffatome. Czapek bemerkt auch, daß die reaktionelle Ähnlichkeit mit gleichnuancierten Anilinfarben (O. Erdmann, J. Schröter) nur eine bedeutungslose Ähnlichkeit (zwischen Bakterienpigmenten und synthetischen Farbstoffen) darstelle.

Nun erwies sich aber das allein erst in seiner Konstitution aufgeklärte Bakterienpigment, das Pyocyanin, als ein Phenazin-Derivat und damit doch auch chemisch verwandt mit den künstlichen Phenazinen, als welche die bekannten Farbstoffe der Safranin-, Indulin- und Indanthrengruppe zu betrachten sind.

Das Pyocyanin ist das erste als Phenazinderivat erkannte Naturprodukt. Über die Bedingungen seiner Bildung ist früher schon manches ermittelt worden. Woraus die Bakterien das relativ komplizierte Ringsystem bilden, konnten Wrede und Strack vorläufig noch nicht in Erfahrung bringen. Bei Zusatz verschiedener Aminosäuren zu den Kulturen war eine Vermehrung der Farbstoffbildung nicht festzustellen. Auch scheint der *Bac. pyocyaneus* aus dem Spaltungsprodukt α -Oxyphenazin kein Pyocyanin zu bilden, denn in Kulturen, die als Kohlenstoffquelle nur diese Verbindung und Traubenzucker enthielten, bildete der *Bacillus* keinen Farbstoff. Dagegen kann der *Bacillus* wachsen und Farbstoff erzeugen auf Substraten, die neben anorganischen Verbindungen nur Milchsäure als Kohlenstoffquelle enthalten.²

Die ersten Beobachtungen über das Pyocyanin rühren von Fordos (1862) und von Lücke (1862), die erste nähere Untersuchung von Ledderhose (1888).³ Wrede und Strack stellten die Zusammensetzung zu $C_{26}H_{20}N_4O_2$ fest. Pyocyanin kristallisiert in großen tiefblauen Aggregaten, die in Wasser, Alkohol und Chloroform gut löslich sind. Mit Säuren schlägt die Farbe nach rot um. Der Farbstoff hat deutlich basische Eigenschaften und bildet mit Säuren gut kristallisierende Salze.

Es gelang den *Bacillus*, der ein häufiger Schmarotzer der menschlichen Haut ist und sich besonders an schweißreichen Körperstellen, z. B. in der Achselhöhle vorfindet, wo er dann eine Blaufärbung des Schweißes bewirkt, und der bei der Ansiedlung auf Wunden die blaugrüne Verfärbung des Eiters bedingt, auch künstlich zu züchten. Wrede und Strack erhielten aus je 10 l Ragitbouillon von $pH = 8,0$ etwa

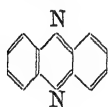
1) E. Kraft, Dissertation Würzburg 1902.

2) F. Friedlein, *Biochem. Zeitschr.* **191**, 273 (1928). — H. Braun und C. E. Cahn-Bronner, *ebd.* **133**, 226 (1922). — *Zentralbl. f. Bakter. I. Abt.* **86**, H. 3. (1921).

3) Ledderhose, *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie* **28**, 201 (1888). — Die Formel wurde zu $C_{14}H_{14}NO_2$ (eventuell zu verdoppeln) angegeben.

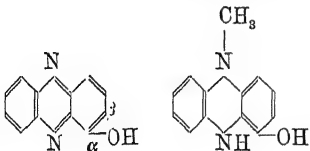
0,1 g des reinen Farbstoffs. Das Pyocyanin wird durch die Lebendigkeit seines Erzeugers zu einer Leukoverbindung reduziert, doch werden die Kulturen nach dem Schütteln mit Luft infolge Oxydation dieser farblosen Reduktionsstufe blau. Der Farbstoff läßt sich mittels Chloroform aus der Bacillenkultur extrahieren.

Aus warmem Wasser umkristallisiert scheidet er sich mit 10 Molekülen Wasser aus, die im Vakuum bei 60° weggehen. Gegen Säuren ist Pyocyanin auch in der Wärme sehr widerstandsfähig, dagegen sehr leicht spaltbar durch Alkalien, wenigstens in Gegenwart von Luftsauerstoff. Schon bei Zimmertemperatur erfolgt ziemlich rasch Zerlegung in eine Verbindung, die zuerst als das halbe Molekül des Farbstoffs angesehen wurde und deshalb als Hemipyocyanin bezeichnet wurde. Wrede und Strack konnten bis 80 % dieser Verbindung bei der Spaltung isolieren. Bei der Zinkstaubdestillation unter vermindertem Druck gab dieses Hemipyocyanin offenbar ohne tiefgehende Veränderung des Moleküls fast quantitativ Phenazin. Die weitere Untersuchung zeigte aber, daß dem Hemipyocyanin nicht die halbe Formel des Farbstoffs, das wäre $C_{18}H_{10}N_2O$ zukommt, sondern $C_{12}H_8N_2O$. Bei der Spaltung des Pyocyanins werden pro Molekül des Farbstoffs 3 Moleküle Sauerstoff verbraucht. Verwendet man statt Luftsauerstoff Wasserstoffsuperoxyd, so entsteht als Oxydationsprodukt Ameisensäure. Nach der Zeiselschen Methode lassen sich 2 Methylgruppen nachweisen.



Phenazin,
 $C_{12}H_8N_2$

Von den 26 Kohlenstoffatomen des Pyocyanins sind also 24 in Form der beiden Phenazinhälften festgelegt. Das Molekül wurde als symmetrisch angenommen, die beiden Methylgruppen daher auf je eines der tertiären Stickstoffatome verteilt. Die beiden Sauerstoffatome sind ebenfalls symmetrisch in α -Stellung anzunehmen, denn das sogenannte Hemipyocyanin erwies sich identisch mit dem früher noch nicht bekannten α -Oxyphenazin. Beim Versuch ein „reduziertes Pyocyanin“ der Formel I herzustellen, indem α -Oxyphenazin mit Methylsulfat zwecks Methylierung erwärmt wurde, entstand ein Zwischenprodukt, das mit Alkali versetzt, in nahezu quantitativer Ausbeute das Pyocyanin selbst sich bilden ließ.

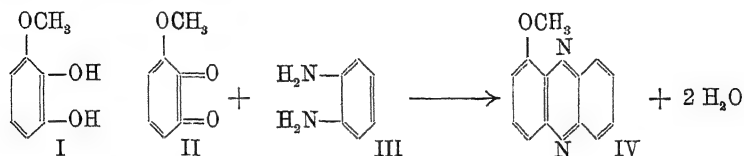


α -Oxyphenazin
 $C_{12}H_8N_2O$

I

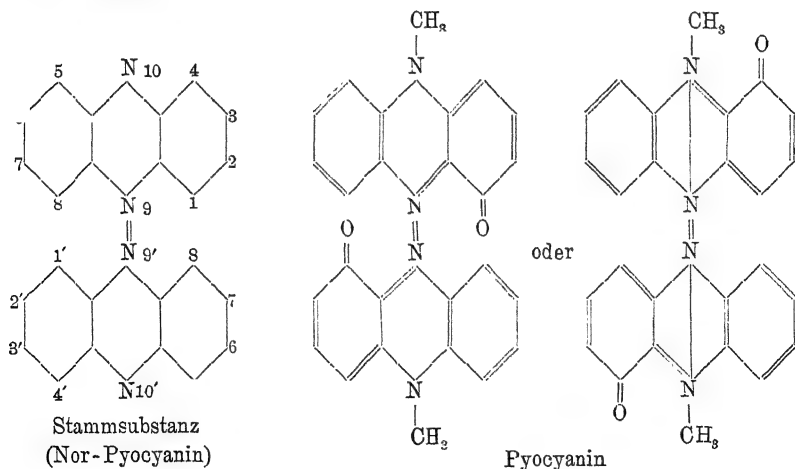
Mit der Synthese des α -Oxyphenazins war somit auch die Synthese des natürlichen alkaloidartigen Bakterienfarbstoffs verwirklicht. Die Synthese des α -Oxyphenazins gelang auf folgendem Wege: Der Methyläther des Pyrogallols I wurde mit Bleisuperoxyd in das entsprechende o-Chinon II übergeführt, das nicht erst isoliert werden mußte, sondern in der Benzollösung, in welcher die Oxydation erfolgte, mit einer Lösung von o-Phenylen-diamin III in Eisessig zur Kondensation gebracht wurde. Das neben andern

Produkten entstehende α -Methoxyphenazin IV erwies sich identisch mit dem schon früher hergestellten Methyläther des Hemipyocyanins. Aus dem Methyläther kann das freie α -Oxyphenazin durch Erhitzen mit rauchender Bromwasserstoffsäure gewonnen werden; es glich dem Hemipyocyanin in allen Eigenschaften.



Daß es sich im Hemipyocyanin um das α -Oxyphenazin handeln müsse, wurde auch geschlossen aus der Zusammensetzung, dem Ergebnis der Zinkstaubdestillation, dem Nachweis eines phenolischen Hydroxyls und schließlich aus der Ungleichheit mit dem schon von Kehrman¹ beschriebenen β -Oxyphenazin.

Da der Vorgang bei der Methylierung des α -Oxyphenazins verschiedenartig gedeutet werden kann, so ist die Konstitutionsformel des Pyocyanins noch nicht eindeutig festgestellt. Wrede und Strack haben auf synthetischem Wege eine Entscheidung zwischen den beiden folgenden Formeln zu bringen versucht, vorläufig ohne sicheres Ergebnis. Sie nennen den Stammkörper des Pyocyanins Nor-Pyocyanin. Der natürliche Farbstoff ist dann als Dimethyl-10,10'-nor-pyocyanin zu bezeichnen. Durch Alkylierung mit höheren Alkylsulfaten gelang es auch höhere Homologe des Pyocyanins künstlich zu erhalten, nämlich das Diäthyl- und das Dipropyl-nor-pyocyanin.



Die Formeln des Pyocyanins zeigen einige Merkwürdigkeiten, die sich aber ganz gut mit dem Verhalten des Farbstoffs decken. Der

1) F. Kehrman u. F. Cherpillod, Helv. Chim. Acta 7. 973 (1924).

Farbstoffcharakter der Verbindung ist durch die chinoiden Bindungen zur Genüge erklärt. Fünfwertige Stickstoffatome, bei denen eine Valenz nicht die übliche dissoziabale Gruppe trägt, sind auch sonst schon, z. B. bei den N-Oxyden von Basen, die ziemlich beständig sein können, beobachtet worden. Man darf auch annehmen, daß bei der Methylierung das Alkyl an den Stickstoff gegangen ist, wiewohl die Haftfestigkeit dieser Gruppen bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure geringer ist, als es für N-Methyl-Gruppen sonst der Fall ist. Diese ungewöhnliche Labilität ist aber schon früher bei alkylierten Phenazinderivaten beobachtet worden.

Über das pharmakologische und biologische Verhalten des durch die Synthese leichter zugänglichen Farbstoffs sind Veröffentlichungen von Wrede angekündigt.

Prodigiosin, $C_{20}H_{25}N_3O$

Der *Bacillus prodigiosus* hat seinen Namen von prodigium, Wunder, weil seine rote Färbung von abergläubischen Menschen für Blut gehalten wurde. Dieser „Wundertäter“ entwickelte sich bisweilen auf Hostien, die in feuchten Kapellen aufbewahrt wurden. Man beschuldigte oft Juden die geweihten Hostien gestochen und dadurch zum Bluten gebracht zu haben. So soll dieser an sich nichtpathogene Pilz doch den Tod von mehr als 10 000 Juden und Hexen verschuldet haben, die auf diese Anschuldigung hin erschlagen oder verbrannt worden sind.

Der *Bacillus prodigiosus* entwickelt sich leicht auf Brot, Kartoffeln, Fleisch und andern Nahrungsmitteln. Der Farbstoff und die Bedingungen seiner Bildung sind wiederholt untersucht worden, doch war das Prodigiosin genannte Pigment nur in sehr unreiner Form isoliert worden. In einer neuerlichen Untersuchung, die Wrede und Hettche¹ in Fortsetzung der Untersuchungen über den Farbstoff von *Bac. pyocyaneus* ausführten, konnten sie zunächst von früheren Angaben bestätigen, daß der Farbstoff lipoidlöslich sei, dagegen fast völlig unlöslich in Wasser. Die alkalische oder neutrale Lösung des Pigments schlägt beim Ansäuern in rot um.

Um höhere Ausbeuten an reinem Farbstoff zu erhalten, wurde der *Bacillus* auf dünnen Schichten von Agar gezüchtet, dem Pepton, Maggis Fleischbrühe, Glukose und etwas Magnesiumsulfat zugesetzt wurde. Pro 1 m² konnten so innerhalb 4—5 Tagen bei 25° blutrote zusammenhängende Pilzrasen mit 150 mg reinen Farbstoffs gewonnen werden. Die Bakterienleiber wurden erst mit verdünnter Lauge zerstört, dann mit Petroläther der Farbstoff extrahiert, in die eingeeengten Extrakte trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, worauf das salzsaure Salz des basischen Farbstoffs

1) F. Wrede u. O. Hettche, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 2678 (1929). — Bezüglich der älteren Literatur verweisen diese Autoren auf die ausführliche Zusammenstellung von Scheurlen, Arch Hygiene **26**. 3 (1896).

ausfällt. Das Chlorhydrat wurde zur weiteren Reinigung in das Perchlorat übergeführt, aus welchem der reine Farbstoff regeneriert wurde.

Prodigiosin wurde so in festen amorphen Blättchen erhalten, die ähnlich wie Fuchsin grünen Metallglanz zeigten. Ziemlich leicht löslich in Alkohol und Äther, leicht in Benzol und Chloroform. Sintert zwischen 70 und 80°. Prachtvoll kristallisierende Salze gab der reine Farbstoff mit Perchlorsäure, Pikrinsäure, Salicylsäure und Benzoessäure, während die ebenfalls kristallisierenden Salze mit Halogenwasserstoffsäuren leicht verschmierten. Mit Ausnahme des Salzes mit Weinsäure erwiesen sich alle Salze in Wasser unlöslich. Die Analyse der Salze führte zur allgemeinen Formel $C_{20}H_{25}N_3O \cdot Ac$, wobei Ac eine einbasische Säure bedeutet. Es ist unwahrscheinlich, daß eine Ammoniumbase vorliegt, der dann die Formel $C_{20}H_{27}N_3O_2$ zukäme.

Die spektroskopische Untersuchung des Prodigiosin durch Prof. Formanek ergab, daß es sich um kein Rosanilinderivat handeln könne. Über die Natur des Farbstoffs ist vorläufig nichts Sicheres bekannt und Wrede vermutet, daß es sich um einen neuen Typus von Farbstoffen handle, wie auch das Pyocyanin sich nicht in eine der bekannten Farbstoffklassen einreihen ließ.

Der Farbstoff selbst ist in Lösungen gelbbraun, seine Salze intensiv rot gefärbt. Er ist wenig lichtecht; das optische Verhalten im polarisierten Licht konnte nicht ermittelt werden.

Gegen Reduktionsmittel ist Prodigiosin recht resistent. Es scheint eine Doppelbindung vorzuliegen. Aus der hydrierten fast farblosen Verbindung bildet sich der Farbstoff an der Luft nicht wieder. Gegen Oxydationsmittel ist Prodigiosin sehr empfindlich. Zwischenprodukte des Abbaus bis zur Oxalsäure konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Prodigiosin ließ sich weder acylieren noch methylieren. Von den Stickstoffatomen ist offenbar nur eines basisch. Eine primäre Aminogruppe ist nicht vorhanden, wahrscheinlich auch keine $N-CH_3$ -Gruppe. Dagegen konnte eine $O-CH_3$ -Gruppe nachgewiesen werden.

B. Die chemisch weniger bekannten Basen

(Alkaloide mit unbekannter Stammsubstanz)

Eine Anzahl Alkaloide ungenügend bekannter Konstitution ist bereits im Zusammenhang mit jenen wohlbekannten beschrieben worden, die sie als Nebenbasen begleiten und deren Verwandtschaft nachgewiesen erscheint oder doch nach den Erfahrungen bei anderen Alkaloidgruppen angenommen werden kann.

Wir ergänzen nun die Zahl der Alkaloide, die dem gebräuchlichen System der organischen Chemie entsprechend schon eingereiht werden konnten, durch jene, über deren Stamm- oder Muttersubstanzen zu wenig bekannt ist, um sie nach chemisch-konstitutiven Gesichtspunkten einordnen zu können.

Als Einteilungsprinzip für diese Alkaloide dient uns ihr Vorkommen, wobei wir mit den spezifischen Basen, also den echten Alkaloiden, der am niedersten organisierten Pflanzen beginnen.

I. Kryptogamen

1. Fungi

Mutterkornalkaloide

Das Mutterkorn, *Secale cornutum*, ist die Überwinterungsform (Dauermycelium) des parasitischen Pilzes *Claviceps purpurea*, und zwar wird für therapeutische Zwecke der auf dem Roggenkorn sich ansiedelnde Mycelkörper verwendet. *Claviceps* gehört der Reihe der Pyrenomyceten unter den Schlauch-Pilzen (Ascomyceten) an. Das Mutterkorn, *Secale cornutum*, entsteht dadurch, daß die Schlauchsporen des Pilzes zur Blütezeit des Roggens den jungen Fruchtknoten infizieren und allmählich ganz durchwuchern. Er nimmt eine längliche Gestalt an und es entsteht ein weißlicher, ziemlich großer Mycelkörper, der an der Oberfläche Sporen abschnürt und einen süßen Saft, den sogenannten Honigtau entstehen läßt. Gegen die Reifezeit und mit dem Aufhören der Saftzufuhr verwandelt sich dieses Pilzfädengewebe in einen harten, innen weißen, außen dunkelvioletten bis schwarzen keulenförmigen Körper, das Mutter-

korn, aus welchem im Frühjahr die gestielten rötlichen Köpfchen (daher die Bezeichnung *purpurea*) der Fruchtkörper auskeimen. In den Perithezien dieser Fruchtkörper finden sich reichlich Schläuche (Sporenschläuche, Asken), die die Schlauchsporen beherbergen, von denen dann die Infektion weitergegeben wird.

Mutterkorn kann auch auf andern Getreidearten und Gräsern auftreten, so auf Weizen, Gerste, Hafer. Sehr wahrscheinlich sind die gleichen wirksamen Stoffe wie im Roggen-Mutterkorn vorhanden, wenigstens hat G. Tanret¹ im algerischen Hafer und in dem nordafrikanischen, wildwachsenden Gras *Arundo festucoides* (*Ampelodesmos tenax*) Ergotinin und Ergotoxin gefunden.

Getreidekrankheiten findet man in der Bibel und bei römischen Schriftstellern erwähnt. Es ist aber unsicher, ob es sich hier um Mutterkorn handelt. Die erste dunkle Nachricht über eine Epidemie, die dem „heiligen Feuer“, *Ignis sacer*, des späteren Mittelalters entsprechen könnte, stammen aus Frankreich, und zwar von 590. Im Jahre 857 wütete zu Xanten am Niederrhein eine Epidemie, die sicher als Ergotismus zu bezeichnen ist.² In Paris gab es 945 eine Epidemie, 994 eine schwere in Aquitanien und Limousin, die 40000 Menschen dahingerafft haben soll. Die Krankheit führte zum brandigen Absterben der äußeren Glieder, von Armen und Beinen, ja selbst die Brust, die Genitalien und Teile des Gesichts wurden mitunter ergriffen. Manche starben auch ohne äußere Zeichen des „kalten Brandes“ (Gangrän), woraus man auf die Einwirkung auf innere Organe geschlossen hat.

Die Epidemien dauerten mit wechselnder Heftigkeit durch das ganze Mittelalter bis ins 19. Jahrhundert und auch heute noch kommen gelegentlich lokalisierte Fälle vor.³ Die Kranken wurden vielfach in Kirchen und Klöstern gepflegt, erhielten dabei Brot aus anderem, nicht vergiftetem Getreide und konnten so gerettet werden. Eine wesentliche Eindämmung der Epidemien brachte die Aufklärung der Ursache der Erkrankungen. Merkwürdigerweise sind aber die blutstillenden, also therapeutischen

1) G. Tanret, *Compt. rend. de l'acad.* **174**. 827 (1922).

2) Nach Edv. Ehlers, *Ergotismus* 1894. — Über die Geschichte des Mutterkorns siehe G. Barger, *Pharmac. Journ.* Nov. 1920. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **138**. 105 (1928). — R. Kobert, *Histor. Stud. a. d. pharm. Inst. Univ. Dorpat* **1**. 1 (1899). — G. Sharp, *Pharm. Journ.* **85**. 38 (1910). — A. Tschirch, *Schweiz. Apoth.-Zeitg.* **55**. Nr. 22. (1917). — A. Stoll, *ebd.* **60**. 341 (1922).

3) Auch in England, das den Ergotismus wegen des geringen Konsums von Roggenbrot kaum kannte. Barger kennt nur die beiden Fälle einer Familie um die Mitte des 18. Jahrhunderts und der eingewanderten Russen in Liverpool. Kürzlich berichteten aber J. Robertson u. H. T. Ashby über Mutterkornvergiftungen, die durch Roggenbrotgenuß auftraten (*Brit. Med. Journ.* **1928**, S. 302). Ungefähr 1% der Roggenkörner erwiesen sich hier als durch Mutterkorn vergiftet. Die Symptome waren kalte Extremitäten, Unempfindlichkeit der Finger, Raynaud'sches Syndrom, nervöse Depression, Jucken.

Eigenschaften des Mutterkorns noch vor der Auffindung des Zusammenhangs mit den Epidemien des „heiligen Feuers“ bemerkt worden.

Die erste Erwähnung der spezifischen Wirkung auf die Gebärmutter findet man im Kräuterbuch des Adam Lonicerus aus dem Jahre 1582; man ersieht aus ihr, daß die „Kornzapfen“ „als bewerte Arznei, für das Auffsteigen und Wehethumb der Mutter“ den Frauen bekannt gewesen sind. Ausführlich beschrieben findet man dann die „Rockenmutter“, (Roggenmutter, Mutterkorn) in der von Camerarius 1588 besorgten Ausgabe der Flora des Harzwaldes von Johannes Thalius.

Im ausgehenden Mittelalter und bis gegen Ende des 16. Jahrhunderts scheinen die Mutterkornepidemien seltener geworden zu sein. Um 1590 trat eine solche in den Sudeten auf. Kaspar Schwenkfeld beschrieb sie 1603; er kannte auch die „Rocken- oder Meelmutter“, die er 1600 in einem Werke angeführt hatte. Erst 1630 wurde durch den französischen Arzt Thuillier das Mutterkorn als Ursache der Epidemien erkannt. Der Bericht dieses Autors, der durch die klassisch gewordenen Fütterungsversuche mit Mutterkorn am Geflügel seine Ansicht zu beweisen vermochte, erschien erst 1676 im Druck.

Das Mutterkorn blieb lange Zeit ein Volksheilmittel, dessen sich die Hebammen bedienten. Die Ärzte kannten wahrscheinlich die Wirkung, fürchteten aber die toxischen Nebenerscheinungen und mißbilligten die Anwendung. Bis gegen das Ende des 18. Jahrhunderts waren die Kenntnisse über die Mutterkornwirkung aber wohl sehr unvollkommen. Die Abnahme der Wirksamkeit beim Lagern des Mutterkorns oder des infizierten Getreides, die teilweise Zerstörung beim Brotbacken ließen noch manche an der Schädlichkeit des Mutterkorns überhaupt zweifeln, so jenen R. A. Vogel, der 1771 eine „Schutzschrift für das Mutterkorn als einer angeblichen Ursache der sogenannten Kriebelkrankheit“ herausgab.

Einige Zeit später verwendete es aber der Gynäkologe Desgrange in Lyon. Die dauernde Einführung in die ärztliche Praxis verdankt man Amerikanern, vor allem Dr. J. Stearns aus Saratoga County, der 1808 das Mittel zur Beschleunigung der Geburt empfahl. Von Stearns, der das Mittel offenbar von aus Europa gekommenen Frauen kennen gelernt hatte, wurden S. Akerly und W. P. Dewees, Professor der Geburtshilfe in Philadelphia, in die therapeutische Anwendung des Medikaments eingeführt. Um die allgemeine Verbreitung der neuen Kenntnisse machten sich noch die Amerikaner O. Prescott (1813) und J. Bigelow (1816) verdient. In Europa wurde es vermutlich zuerst in Frankreich allgemeiner verwendet. In seiner Schrift vom Jahre 1827 konnte A. C. L. Villeneuve unter 90 Veröffentlichungen auch jene der amerikanischen Ärzte aufführen. In England wurde der Mutterkornanwendung durch eine Schrift von A. Neal (1828) der Weg geebnet.

In Deutschland brachten Liebig's Annalen 1832 die kurz vorher in Göttingen preisgekrönte Schrift über die Chemie des Mutterkorns von A. Wiggers.

Die systematische Untersuchung des Mutterkorns kann man mit den Arbeiten Vauquelins beginnen lassen, der 1816 und 1817 darüber berichtete. Vauquelin fand außer etwas Ammoniak, eine Säure, fettes Öl und 2 Farbstoffe. Über die Entstehung des Mutterkorns herrschten abenteuerliche Vorstellungen, bis 1835 Tulasne die Entwicklungsgeschichte des Pilzes aufklärte. Durch Infektionsversuche ist später (1903—1910) von R. Stäger gezeigt worden, daß es mehrere biologische Rassen gibt, die sich nur auf bestimmte Gräser übertragen lassen.

Eine ebenfalls etwas abenteuerliche Vorstellung über die Zusammensetzung des Mutterkorns hatte der Onkel des großen Hygienikers Fr. Xaver Pettenkofer, der 1817 im Mutterkorn phosphorsaures Morphin annahm. In seiner Preisschrift beschrieb dann Wiggers das in Wasser unlösliche giftige Ergotin und eine wasserlösliche uteruskontrahierende Substanz. Der Name Ergotin blieb dann verschiedenen wirksamen Extrakten, so denen der Apotheker L. Bonjean in Chambéry 1842 und Bombelon in Neuenahr. Bonjean veröffentlichte 1845 das Rezept, nach welchem er zu einem blutstillenden und uteruskontrahierenden Präparat gekommen war.

In der Folge sind sehr viele Verbindungen im Mutterkorn nachgewiesen worden, von denen aber nur die stickstoffhaltigen größeres Interesse in Anspruch nehmen, da sich herausstellte, daß andere wie das fette Öl und Harze nur dann sich wirksam erwiesen, wenn sie wirksame stickstoffhaltige Stoffe einschlossen. Unter den stickstoffhaltigen Produkten des Mutterkorns lernte man allmählich unterscheiden einerseits die Aminosäuren und Amine, die als primäre und sekundäre Abbauprodukte der Eiweißstoffe und Lecithine dem Mutterkorn nicht eigenartig sind, und die spezifischen, hochmolekularen Alkaloide desselben. Während aber ein Teil der nichtspezifischen Stickstoffverbindungen, wie Aminosäuren, Purinbasen allgemein verbreitet sind und keine pharmakologisch feststellbaren Wirkungen ausüben, sind mehrere Amine in der Hauptsache als Fäulnisprodukte anzusprechen, also Produkte des Stoffwechsels von Bakterien (und Pilzen) und durch mehr oder weniger ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften ausgezeichnet. Dem das Getreidekorn als eiweißreiches Material befallenden Pilz war die Bildung solcher sekundärer Proteinabbaustoffe wohl zuzumuten. Dennoch wollen neuere Forscher die Entstehung dieser Amine in der Hauptsache erst den Vorgängen nach der Extraktion der Droge zuschreiben. Diese Amine, es handelt sich in der Hauptsache um Histamin, dann um Tyramin (und Phenyläthylamin) und Cholin (Acetylcholin), sind wegen ihrer ebenfalls uteruskontrahierenden Wirkung und wegen der Beeinflussung der Blutgefäße

und des Blutdrucks für die therapeutische Anwendung des Mutterkorns und der daraus gewonnenen Präparate von Interesse.

Die Verhältnisse werden dadurch noch recht kompliziert, daß auch die spezifischen Alkaloide in mehreren Repräsentanten auftreten, die an sich schon eine komplexe Wirkung entfalten, diese zudem noch mit der Veränderung der empfindlichen Alkaloide sich ändert, so daß die therapeutisch benützten Extrakte eine ganze Anzahl verschieden wirksamer Basen enthalten können.

Die moderne Forschung läßt nur einige der von zahlreichen Untersuchern isolierten Stoffe als einheitliche Verbindungen gelten. Man könnte über jene andern als Gemische angesehenen Stoffe, Gemische von Basen, unzersetzten und abgebauten untereinander, Gemische mit Harzen und andern indifferenten Substanzen, hinweggehen. Wir wollen sie hier kurz aufführen, weil sie in der Literatur mitunter noch genannt werden und manche Autoren auch der Ansicht sind, die Unstimmigkeit, die hauptsächlich zwischen den pharmakologischen und klinischen Erfahrungen mit der *Secale* bestehen, könnten auf das Vorhandensein weiterer wirksamer Substanzen, neben den von den modernen Autoren allein anerkannten, zurückzuführen sein.

Ergotin nannte auch Wenzell 1864 eines der von ihm angegebenen amorphen Alkaloide. Das andere wurde als

Ecbolin bezeichnet, also das „Ausstoßende“. Nach Barger soll es sich bei diesen Präparaten im wesentlichen um Cholin mit Alkaloidgemengen handeln.

Ergotinsäure, Sclerotsäure, Sclerotinsäure sind Bezeichnungen verschiedener Autoren für eine stickstoffhaltige Säure, die zwar nicht auf den Uterus wirkt, dagegen den Blutdruck herabsetzt. Sie dürfte im wesentlichen identisch sein mit Krafts *Secaleamidosulfonsäure*.

Pikrosklerotin von Dragendorff und Podwissotzky, vielleicht das erste in leidlicher Reinheit aus *Secale* dargestellte Alkaloid (Tschirch), dürfte im wesentlichen mit Tanrets Ergotinin identisch sein, daneben auch Ergotoxin (Ergotamin?) enthalten haben.

Cornutin ist ein ebenfalls nicht genügend reines Alkaloidpräparat das R. Kobert beschrieb und das ähnlich, wie das eben erwähnte zusammengesetzt sein dürfte. Für identisch mit beiden vorgenannten hielt C. C. Keller sein Cornutin. Nach Kobert sollte das Cornutin Krämpfe erzeugen und für das Auftreten der konvulsivischen Form des epidemischen Ergotismus verantwortlich sein. Der Ergotismus convulsivus oder die Krampfseuche trat besonders in Rußland und Deutschland, die Brandseuche (gangränöse Form) in Frankreich und Spanien auf. Bei den Epidemien im Harz 1694 und in der Schweiz 1709 sah man aber beide Formen nebeneinander. Nach Barger ist es ein und dasselbe Gift (Ergotoxin, Ergotamin) das hier wirksam ist. Ausgesprochen krampferzeugende Produkte bei Kalt-

und Warmblütlern sind außer von Kobert nicht beschrieben worden. Als Gangrän erzeugendes Prinzip nahm Kobert die

Sphacelinsäure an (sphacèle, kalter Brand, von $\sigma\phi\alpha\zeta\omega$, schlachten, töten. *Sphacelia segetum* wurde auch der Pilz genannt, der sich nur als eine Form von *Claviceps purpurea* herausstellte). Cornutin und Sphacelinsäure waren kurze Zeit auch im Handel zu haben. Heute weiß man, daß die Gangrän die unerwünschteste Nebenwirkung der Hauptalkaloide selbst (Ergotoxin, Ergotamin) darstellt.

Sphacelotoxin und Chrysotoxin sind von Jacoby 1897 beschrieben worden. Chrysotoxin enthielt wahrscheinlich etwas wirksames Alkaloid, daneben aber nach Dale 90 % inerte Beimengungen. Auch Sphacelotoxin dürfte nur unreines Alkaloid gewesen sein und ebenso sind die andern von Jacoby angegebenen Verbindungen (Secalin, Secalintoxin) keine einheitlichen Substanzen gewesen.

Clavin nannte Vahlen¹ eine in Nadeln kristallisierende Base, die wehenanregend wirkte. Nach Barger und Dale² rührt dies von einem Gehalt an Tyramin her, im übrigen soll das Vahlensche Präparat aus unwirksamen Aminosäuren, wie Leucin, Aminoisovaleriansäure u. a. bestanden haben.

Die spezifischen hochmolekularen Alkaloide des Mutterkorns. Als einheitliche dem Mutterkorn spezifische wahre Alkaloide werden jetzt einzig angesehen das Ergotin von Tanret, das Ergotoxin von Barger und Carr (identisch mit dem Hydroergotin von Kraft,) das Ergotamin von Stoll und das Ergotaminin von Stoll.

Ergotin wurde 1875 von Tanret³ als erstes kristallisierendes und einheitliches Mutterkornalkaloid in einer preisgekrönten Arbeit beschrieben. Die Zusammensetzung ist nach neueren Analysen (Tanret, Barger u. Carr, 1907) als $C_{35}H_{89}N_5O_5$ erkannt worden. Ergotin kristallisiert in langen nadelförmigen, schräg abgeschnittenen Prismen aus Methylalkohol. Schwer löslich in Alkohol, leichter in Aceton und und Chloroform. F. 229°, $[\alpha]_D = +396^\circ$ in Chloroformlösung. Die Salze sind amorph.

Tanret beschrieb auch ein amorphes Ergotin, das offenbar aus einem Gemisch des kristallisierten Ergotin und des amorphen, wirksamen Ergotoxin bestand. Das Ergotin wurde lange Zeit als wirkungslos betrachtet. Man kam zu widersprechenden Ansichten, bis sich zeigen ließ, daß Ergotin

1) E. Vahlen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 55. 131 (1906). — 60. 42 (1909). — D. R. P. 175590.

2) G. Barger u. H. H. Dale, Biochem. Journal. 2. 240 (1907). — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 61. 113 (1909).

3) Ch. Tanret, Compt. rend. de l'acad. 81. 896 (1875). — 86. (1878).

sich in die wirksame Form umwandeln kann und sich in diese umwandeln läßt.¹

Ergotoxin², $C_{85}H_{41}N_5O_6$, unterscheidet sich durch den Mehrgehalt von H_2O vom Ergotin. Es ist identisch mit dem gleichzeitig von Kraft³ isolierten Alkaloid Hydroergotin. Es bildet ein amorphes weißes Pulver, soll sich indessen nach einer neueren Mitteilung von Barger⁴ auch kristallisieren lassen. F. 162—164°. Löslich in Alkohol und Aceton, wenig in Äther. $[\alpha]_D$ in alkoholischer Lösung variierend zwischen + 0,6 bis + 41°.

Bildet kristallisierende Salze. Verwendet wird besonders das Phosphat, Nadeln, F. 186° (Zersetzung). In Gegenwart überschüssiger Oxalsäure entsteht ein saures Oxalat. Mit Methylalkohol gekocht geht Ergotoxin in Ergotin über (Kraft), ebenso beim Behandeln mit Essigsäure (Barger u. Carr): Beim Stehenlassen in verdünnter Essigsäure geht Ergotin zum Teil wieder in Ergotoxin über.

Beide Alkaloide werden noch in sehr starker Verdünnung durch Mayers Reagens und durch Jodlösung gefällt. Ergotoxin ist gegen Alkaloidfällungsmittel empfindlicher.

Über die chemische Konstitution der beiden Alkaloide ist sehr wenig bekannt. Über die Stammsubstanz fehlt jeder Anhaltspunkt. Wahrscheinlich ist eine NCH_3 -Gruppe, aber keine Hydroxyl- oder Methoxylgruppe vorhanden. Der geringe Wasserstoffgehalt und die Empfindlichkeit gegen Oxydationsmittel läßt einen stark ungesättigten Zustand vermuten. Die Eigenartigkeit des basischen Pilzfarbstoffs Pyocyanin gibt einen Fingerzeig, daß auch die spezifischen Basen des Mutterkornpilzes Stoffe von besonderer chemischer Eigenart darstellen. Damit steht im Einklang der Nachweis eines ganz eigenartigen Spaltungsstückes bei der trockenen Destillation, nämlich des Isobutyrylformamids: $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CO \cdot CO \cdot NH_2$.⁵

1) Nach H. H. Dale kann das an und für sich nicht wirksame Ergotin dadurch zu einer eventuellen, schwachen Wirkung gelangen, daß es sich im Organismus in Ergotoxin umwandelt. Nach Raymond-Hamet ist Ergotin hinsichtlich der adrelinhemmenden Wirkung 300mal schwächer als Ergotamin. Näheres siehe Raymond-Hamet, Journ. de Pharm. et de Chim. **1927**, S. 173. — La Presse médic. **1926**, S. 967. — H. Simonnet u. G. Tanret, Compt. rend. de l'acad. **182**. 493 (1926).

2) G. Barger u. F. H. Carr, Chem. News **94** 89 (1906). — Journ. Chem. Soc. **91**. 337 (1906). — Dort auch die Beschreibung der Isolierung von Ergotoxin und Ergotin. — G. Barger u. H. H. Dale, Bioch. Journ. **2**. 240 (1907). — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **61**. 113 (1909).

3) F. Kraft, Arch. d. Pharm. **244**. 336 (1906).

4) Zitiert von A. Stoll, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **138**. 112 (1928).

5) G. Barger u. A. J. Ewins, Journ. Chem. Soc. **97**. 284 (1910). — **113**. 235 (1918).

Ergotamin¹, $C_{33}H_{35}N_5O_5$, wurde 1918 von A. Stoll nach einem besonders schonenden Verfahren gewonnen. Stoll stützte sich dabei auf Erfahrungen, die er als Mitarbeiter Willstätters in den Untersuchungen über Chlorophyll zu sammeln Gelegenheit hatte. Er ging davon aus, daß die natürliche Zellsubstanz ausgeprägt amphotere Eigenschaft besitzt, was sie befähigt, sowohl Säuren wie Basen in erheblichem Maße zu schlucken, ohne selbst die Reaktion wesentlich zu ändern. „Durch einen mäßigen Zusatz von sauren Reagentien, z. B. des schwach sauren Aluminiumsulfats zu gepulvertem Mutterkorn werden in dem amphoteren Material basische Gruppen abgesättigt, saure in Freiheit gesetzt, ohne daß sich die Reaktion des Mediums wesentlich ändert und ohne daß bei kolloiden Beschaffenheit des Materials etwa lösliche freie Säure auftreten würde. Das angesäuerte Zellmaterial hält nun aber das Ergotamin doch so fest gebunden, daß es gelingt, durch erschöpfende Extraktion mit Äther und Benzol die ganze Menge der löslichen, sauren und neutralen Begleitstoffe zu entfernen, ohne daß Alkaloid mit herausgelöst würde. Wir gewinnen durch diese Vorextraktion aus 1 kg Droge etwa 350 bis 400 g vollkommen alkaloidfreies Mutterkornöl zusammen mit Pflanzensäuren, Phytosterin, Farbstoff u. a.

Nach der erschöpfenden Vorextraktion wird nun durch Zugabe alkalischer Mittel die Base aus der Zellsubstanz in Freiheit gesetzt und mit dem gleichen Lösungsmittel, wie es zur Vorextraktion verwendet wurde, aufgenommen. Nach dem Eindampfen der Lösung scheidet sich das Ergotamin bereits in sehr hochprozentiger kristalliner Form ab. Beim Umkristallisieren aus wasserhaltigem Aceton erscheint es als stark lichtbrechende, gerade abgeschnittene rhombische Prismen mit scharf abgegrenzten Flächen. Die Ausbeute aus 1 kg Material schwankt zwischen 0,1 bis 2,0 g je nach der Qualität des Ausgangsmaterials; manche Waren der Kriegszeit enthielten überhaupt keine nachweisbaren Ergotaminmengen. Diese schönen Kristalle verwittern an der Luft leicht; sie sind nämlich kein 100proz. Ergotamin; sie enthalten 20% Kristall-Lösungsmittel und zwar auf 1 Ergotamin-Molekül 2 Aceton und 2 Wasser. Aus Methylalkohol scheidet sich das Ergotamin in kleinen Kriställchen von mehr pyramidenartigem Habitus aus, aus Äthylalkohol in verfilzten Nadeln, aus Benzol in langen dünnen Prismen.“ (Stoll 1922).

Ergotamin ist leicht löslich in Methylalkohol, Äthylalkohol und Aceton. $[\alpha]_D = -155$ in Chloroform, $+40^\circ$ in Alkohol. Die freie Base und die Salze haben keinen bestimmten Schmelzpunkt. Bei 140° beginnt sich Ergotamin zu zersetzen, bei 180° verwandelt es sich unter Gasentwicklung in eine braune Masse.

1) A. Stoll, Schweiz. Apoth.-Zeitg. 60. 341 (1922). — Schweiz. Pat. Nr. 79879 (1918), 86321 (1919). — Verhandl. d. Schweiz. Naturf. Gesellsch. 1920, S. 190.

Die Salze des Ergotamins kristallisieren gut, meist in Form rhombischer Täfelchen. Auch die Salze kristallisieren mit dem Lösungsmittel leicht, so mit Methyl- und Äthylalkohol.

Das Ergotamin hat den Charakter einer sehr schwachen einsäurigen Base, deren Salze in wässriger Lösung gegen Lackmus sauer reagieren. Die mit einem Überschuß von Säure bereiteten sauren Salze gehen bei bloßem Umkristallisieren in die normalen Salze über. Manche sauren Salze, wie z. B. das saure Oxalat entstehen überhaupt nicht (Unterschied gegenüber Ergotoxin). Ergotamin löst sich in überschüssigem Alkali, was auf die Gegenwart saurer Gruppen hindeutet. Von den 5 Stickstoffatomen dürfte keines stark basische Eigenschaften besitzen, „es sei denn, es werde innerhalb des Moleküls durch saure Gruppen abgesättigt.“

Von den Salzen ist das Sulfat in Wasser sehr schwer, die meisten andern Salze sind aber genügend löslich. Für therapeutische Zwecke wird das Tartrat benützt („Gynergen“).

Ergotaminin. „Ähnlich dem Übergang von Ergotoxin in Ergotinin zeigt auch Ergotamin eine Umwandlung in einen schwer löslichen, bisher ebenfalls unbekannten Stoff mit noch schwächer basischen Eigenschaften, in das Ergotaminin. Diese Umwandlung, die schon beim Stehenlassen einer alkoholischen Lösung des Ergotamins, schneller beim Kochen mit Methylalkohol erfolgt, geschieht aber im Gegensatz zur Umwandlung des Ergotoxins ohne Austritt von Wasser. Ergotamin und Ergotaminin sind Isomere. Die Umwandlung geht mit sehr starker Abnahme der Löslichkeit einher; Ergotaminin ist mit Ausnahme von Pyridin oder Eisessig in fast allen organischen Lösungsmitteln äußerst schwer löslich.“

„Besondere Beachtung verdient beim Übergang von Ergotamin in Ergotaminin die gewaltige Änderung im optischen Drehungsvermögen.“ Ergotaminin dreht in Chloroform-Lösung stark rechts, $[\alpha]_D = +381^\circ$. Die Drehungsänderung beträgt also 536° . Ergotaminin konnte auch in Ergotamin zurückverwandelt werden.

Ergotamin addiert als stark ungesättigter Körper begierig Brom oder Jod. Es oxydiert sich an der Luft leicht, auch in Form der Lösung seiner Salze, weniger leicht das Ergotaminin. Da auch die festen Verbindungen durch den Luftsauerstoff allmählich oxydiert werden, so erklärt sich daraus, daß die therapeutische Wirksamkeit der Droge allmählich verloren geht. Die Mutterkornepidemien traten immer nur im Herbst oder frühen Winter ein, da das Korn bei längerer Lagerung offenbar die toxischen Wirkungen durch Veränderung der Alkaloide verlor. Die Apotheker sollten auch nicht eine mehr als 1 Jahr alte Droge zur Herstellung galenischer Präparate verwenden. Der Wirkungsabfall ist aber sehr von der Aufbewahrung des Mutterkorns abhängig, er braucht auch nach einem Jahre noch nicht sehr wesentlich zusein. Nach

E. Kehrer¹, der zuerst eine Methode zur Wertbestimmung der Secale-Präparate auf Grund der Beeinflussung des überlebenden Uterus (Katze) angab, geht diese Uteruswirkung bei der Aufbewahrung des Mutterkorns in den Apotheken innerhalb eines Jahres auf $\frac{1}{7}$ bis $\frac{1}{8}$ der ursprünglichen zurück, nach 2 Jahren auf $\frac{1}{15}$.

Die große Ähnlichkeit in der Zusammensetzung und im Verhalten der beiden Alkaloidpaare Ergotoxin-Ergotinin und Ergotamin-Ergotaminin hat zu der Vermutung geführt, daß Ergotamin vielleicht doch, trotz einiger abweichender Angaben mit Ergotoxin identisch sein könnte. Diese Vermutung wurde stark gestützt, als sich durch sorgfältige Vergleiche der pharmakologischen Wirkung eine vollkommene Übereinstimmung ergab.² Zu dieser Frage haben sich Stoll³ als Chemiker und Rothlin⁴ als Pharmakologe neuerdings geäußert.

Ergotoxin und Ergotamin kann man also mit den heutigen Mitteln des Tierexperimentes nicht voneinander unterscheiden; sie entsprechen sich auch in ihren physikalischen Eigenschaften weitgehend, zeigen z. B. Ähnlichkeit in der optischen Drehung der Alkaloide selbst, wie auch der Umwandlungsprodukte Ergotinin und Ergotaminin. Von van Itallie⁵ ist zudem gezeigt worden, daß alle 4 Alkaloide nahezu gleiche Absorptionsspektren aufweisen.

Unterschiede zeigen noch die Bruttoformeln. Ergotoxin gibt bei der Analyse 11 %, Ergotamin 12 % Stickstoff. Die Gleichheit der Absorptionsspektren beweist den gleichartigen strukturellen Aufbau, namentlich in bezug auf die beteiligten Ringsysteme und Doppelbindungen. Dagegen sagt sie wenig oder nichts über die Seitenketten aus. Deutlich unterscheiden sich die Alkaloide durch die gute Kristallisationsfähigkeit des Ergotamins, die auch die therapeutische Anwendung des isolierten Alkaloids erleichterte, während über die klinische Bewährung des Ergotoxins, obwohl es als kristallisierendes Phosphat zugänglich gemacht wurde, praktische Erfahrungen am Krankenbette kaum vorliegen. Auch die Eigenschaft, mit dem Lösungsmittel zu kristallisieren, scheint nur in der Reihe des Ergotamins vorzukommen. Es wurde schon bemerkt, daß das zwar stickstoffreichere, aber offenbar schwächer basische Ergotamin nur ein normales Oxalat zu bilden vermag.

Der augenfälligste Unterschied zwischen Ergotoxin und Ergotamin besteht nach Stoll aber darin, daß die Umwandlungsprodukte Ergotinin und Ergotaminin deutlich voneinander verschieden sind. Ergotaminin

1) E. Kehrer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 58. 374 (1908).

2) H. H. Dale u. K. Spiro, ebd. 95. 337 (1922).

3) A. Stoll, ebd. 138. 111 (1928).

4) E. Rothlin, ebd. 138. 115 (1928).

5) L. van Itallie, Pharmaz. Zeitg. 1928, S. 902.

ist z. B. in kaltem Alkohol 25mal schwerer löslich als Ergotin. Ergotin kann Salze bilden, Ergotamin ist so schwach basisch, daß es aus essigsäurem Methanol als Base auskristallisiert. Gegen eine Identität oder allzu nahe Verwandtschaft spricht ferner, daß es bisher niemals gelang, den Übergang eines Gliedes des einen Alkaloidpaares in ein Glied des andern durchzuführen. Vielleicht ist Ergotoxin ein höheres Homologes des Ergotamins. Die Analysen deuten daraufhin, daß sich die beiden Alkaloide um C_2H_4 und H_2O , also um die Zusammensetzung des Äthylalkohols voneinander unterscheiden. Der Unterschied zwischen Ergotin und Ergotamin beträgt nach den heute angenommenen Formeln C_2H_4 .

Nach Stoll dürften nur Ergotoxin und Ergotamin primär im Mutterkorn vorkommen, die beiden andern Alkaloide können aber auch in der Droge selbst aus den Hauptalkaloiden entstehen, wodurch je nach dem Vorwiegen des einen oder des andern die Wirksamkeit ungleich abnehmen würde, denn Ergotin ist physiologisch fast unwirksam, während Ergotamin dem Ergotamin physiologisch nahekommt. Das Vorkommen von Ergotoxin und Ergotamin nebeneinander ist auch von Forst¹ bestätigt worden. Nach den Erfahrungen Stolls ist es aber sehr von der Provenienz und dem Alter der Droge abhängig, ob man mehr kristallisierendes oder nicht kristallisierendes Alkaloid zu isolieren vermag.

„Im übrigen halte ich es für wohl möglich, daß neben den beiden Typen Ergotoxin und Ergotamin“ so äußert sich Stoll, „noch andere, ähnlich wirksame Alkaloide primär im Mutterkorn vorkommen; es können auch Umwandlungsprodukte der Haupttypen sein. Es wurde nämlich gefunden, daß selbst durch Autoxydation schwachgelb gewordene Ergotaminlösungen, in denen die Base ihre Kristallisierbarkeit bereits eingebüßt hat, die ursprüngliche Wirksamkeit noch beibehalten haben. Die Luftoxydation greift also zunächst nicht an der physiologisch aktiven Gruppe an, sonst würden wohl die Droge und manche daraus hergestellten galeischen Präparate beim Lagern noch rascher an Wirksamkeit verlieren als es schon geschieht.“

Nach Rothlin (l. c.) hat sich die Annahme von Clark, Rigler und Silberstein, Hamet u. a., wonach Ergotoxin geringere pharmakologische Wirksamkeit als Ergotamin besitze, durch ausführliche Nachuntersuchungen an verschiedenen Testobjekten nicht bestätigen lassen. Am isolierten Meerschweinchenuterus sind beide Alkaloide noch in Verdünnungen von 1:100 bis 200 Millionen wirksam. Der Schwellenwert ist somit gleich dem des Histamins.² Die Gleichwertigkeit bezieht

1) A. W. Forst, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 114. 125 (1926).

2) Nach A. W. Forst u. H. Weese, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 117. 232 1926, läßt sich in alkaloidreichen Mutterkornextrakten das Histamin daher pharmakologisch tatsächlich nicht sicher bestimmen, doch geben diese Autoren für ihre Methode der

sich auch auf die negative sympathikomimetische Wirkungsweise (näheres darüber siehe unten).

Rothlin gibt an, daß bei der Rückverwandlung in die nativen Hauptalkaloide, Ergotaminin zunächst nur $\frac{1}{6}$ der Wirkung des Ergotamins zeigt, nach den Methoden der Adrenalinumkehr bestimmt, dann aber allmählich die volle Wirkung des entstandenen Ergotamins annimmt. Beim Ergotin wurde ein Anfangswert von $\frac{1}{20}$ der Ergotoxin-Wirkung ermittelt.

Gemeinsam ist den Alkaloiden des Mutterkorns auch die Farbenreaktion, die zum qualitativen Nachweis nicht nur der Alkaloide, sondern auch tiefergehender Umwandlungsprodukte derselben dienen kann. Sie wird meist nach C. C. Keller genannt. Nach Stoll wird sie am besten so ausgeführt, daß man die zu prüfende Substanz in Eisessig bringt, der sowohl Basen wie Säuren glatt löst, dann das gleiche Volumen Essigester zusetzt, dann unter Kühlung konz. Schwefelsäure zugibt, wobei sich die Mischung prachtvoll blau färbt.

Ergotamin und Ergotoxin sind die Hauptträger der Mutterkornwirkung, die sich im wesentlichen aus 3 Faktoren zusammensetzt, über deren Zusammenhang noch nichts Sicheres bekannt ist. Die Hauptwirkung, die allein die bisherige therapeutische Anwendung der Droge bedingte, ist die Beeinflussung des Uterus im Sinne anhaltender Kontraktion. Diese Wirkung ist auch allein für die Blutstillung maßgebend. Man hat früher geglaubt, daß diese blutstillende Wirkung durch die Kontraktion der Blutgefäße des Uterus erfolge, um so mehr, als ja die zweite Wirkung des Mutterkorns tatsächlich die schließlich zur Gangrän führende andauernde Kontraktion von Blutgefäßen darstellt.¹ Diese aber durchaus unerwünschte Nebenerscheinung der spezifischen Sekale-Alkaloide tritt bei der normalen Anwendung genügend verdünnter Lösungen noch nicht auf.

Die Dauerkontraktion des Uterus läßt die Mutterkornpräparate als Mittel zur Verstärkung der Wehentätigkeit nicht angezeigt erscheinen. Seitdem man insbesondere in den Hypophysenpräparaten (H. H. Dale 1906) ausgezeichnete Behelfe zur Unterstützung der Wehentätigkeit in der Austreibungsperiode besitzt, wird Mutterkorn von den Ärzten erst nach Ausstoßung des Kindes verwendet, um in der Nachgeburtsperiode

Prüfung am überlebenden Meerschweinchendünndarm sehr ungleiche Schwellenwerte an. Die Mutterkornalkaloide rufen in Konzentrationen von $1:10^6$ an solchen Organen keine Kontraktionen mehr hervor, während Histamin noch bis zu den Verdünnungen von $1:300$ Millionen sich so nachweisen läßt.

1) So wird die Ursache der Gangrän meist dargestellt. Nach neueren Autoren sind die Ursachen der Gangrän weniger Gefäßspasmen, wie man früher annahm, als Veränderungen der Intima der kleinen Arterien, die zur Thrombose führen. Siehe M. Cloetta in Flury-Zangger, Lehrbuch der Toxikologie, 1928, S. 301.

die Blutungen zu stillen. Dies geschieht dadurch, daß die Gefäße des Uterus von Schlingen der Uterusmuskulatur so umgeben sind, daß die Kontraktion der letzteren die Gefäße einschnüren, so daß sich Thromben zu bilden vermögen. Die Mutterkornpräparate sind daher ausgezeichnete Mittel überall dort, wo es sich um uterine Blutungen handelt, so auch vorbeugend bei chirurgischen Eingriffen, wie Kaiserschnitt, aber auch außerhalb der Geburtshilfe, bzw. nach der Geburt, zur Beförderung der Involution des Uterus im Wochenbett.

Bei Blutungen anderer Organe ist die Wirkung unsicher (s. S. 575). Die dritte Wirkung betrifft die oben schon wiederholt erwähnte, sogenannte Adrenalinumkehr. Von Dale 1906 entdeckt, zog sie das Interesse der Pharmakologen in den letzten Jahren sehr stark an, da man in dem leicht zugänglichen Ergotamin nun endlich einen typischen Repräsentanten eines im Sinne der Sympathikushemmung wirkenden Systemgiftes gefunden hat, das nach allen Richtungen hin in ungezählten Experimenten verwertet wurde. Ergotamin erscheint hier in einer analogen Rolle, wie das parasympathisch lähmende Atropin. Man hat daher auch das Ergotamin geradezu als „das Atropin des Sympathikus“ bezeichnet.

Diese seltene Eigenschaft (siehe auch beim Yohimbin) gestattet es, die spezifischen Alkaloide des Mutterkorns auch neben andern Basen nachzuweisen, was recht interessant ist, weil die Mutterkornextrakte sehr viele unspezifische Basen enthalten, die, soweit sie überhaupt pharmakologisch aktiv sind, auch mehr oder weniger stark, zum Teil aber (Histamin) noch in außerordentlicher Verdünnung den Uterus ebenfalls kontrahieren. Es ist somit verständlich, das Mutterkornextrakte in ihrer Wirkung sich von jener der Lösungen der isolierten Alkaloide unterscheiden können. Ehe daher von den Eigenschaften der Alkaloide zu denen der Droge und Präparaten aus ihr übergegangen werden kann, muß auf diese unspezifischen Basen oder die biogenen Amine zurückgekommen werden. Auch sie besitzen eine Gefäßwirkung, die aber von jener der spezifischen Alkaloide verschieden ist. Einzig den Alkaloiden entspricht die sympathikuslähmende Wirkung. Sie ist scheinbar nur den positiven, also fördernden Funktionen des Sympathikus, bzw. den fördernden des Adrenalins entgegengesetzt. Darüber ist man sich noch nicht ganz klar. Nach dem Vorbild von Porges und Adlersfeld¹

1) O. Porges u. D. Adlersfeld, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 327. — La Presse médic. 1929, S. 1382. — Wiederholt bestätigt, so A. Rütz, Mediz. Klin. 1926, S. 736. — H. Meyer, ebd. 1927, S. 1698. — A. K. Noyons u. J. P. Bouckaert, Compt. rend. Soc. Biol. 1926, S. 1133. — J. Poncelet, La Presse médic. 1929, S. 161. — Über Nebenerscheinungen siehe M. Labbé u. Mitarb. ebd. 1929, S. 1069. — E. Herzfeld, Mediz. Welt 1930, S. 53. — Über die Beeinflussung des Grundumsatzes und der Blutzusammensetzung beim Basedow durch Ergotamin siehe M. Halder, Schweiz. med. Wochenschr. 1927, S. 411. — F. Rothschild u. M. Jacobsohn, Zeitschr. f. klin. Med. 105. 406 (1927).

wird aber das dem Adrenalin antagonistische Verhalten praktisch dort verwertet, wo man dem pathologisch gesteigerten Sympathikotonus entgegenwirken will. Dies ist der Fall bei den klassischen Erscheinungen der Basedow'schen Krankheit (Herzklopfen, Exophthalmus) und bei gewissen Formen der (paroxysmalen) Tachycardie.

Die nicht spezifischen Basen des Mutterkorns. Außer einer Reihe von Aminosäuren ist in den Mutterkornextrakten an allgemeiner verbreiteten Basen nachgewiesen worden¹: Methylamin, Äthylamin, Trimethylamin, Isoamylamin, Putrescin, Cadaverin, Phenyläthylamin, Cholin, Betain; Acetylcholin, Agmatin, Tyramin, Histamin; Ergothionin.

Aminosäuren, aber auch Verbindungen wie Vernin, Uracil, die ebenfalls nachgewiesen wurden, sind wie Cholin als primäre Abbauprodukte von Proteinen, Proteiden und Lecithinen zu betrachten; Betain und Ergothionin als verbreitete alkaloidartige, aber einfache und pharmakologisch indifferente Basen. Ergothionin ist tatsächlich seither (s. S. 185) auch als Bestandteil des Bluts von Menschen und Tieren nachgewiesen worden.²

Die Bedeutung der sogenannten biogenen Amine für die Mutterkornwirkung ist einige Zeit überschätzt worden. Für die orale Verabreichung, die in der therapeutischen Anwendung eine große Rolle spielt, kommt keinem der oben genannten Stoffe eine Bedeutung zu. Für die Injektionstherapie in erster Linie noch dem Histamin, dann vielleicht dem Tyramin. Das Acetylcholin ist zu unbeständig, um eine wesentliche Rolle zu spielen, das Cholin in den vorhandenen kleinen Mengen wohl belanglos. Von den übrigen Basen haben nur noch Isoamylamin und Phenyläthylamin eine geringe pharmakologische Wirkung, die aber

1) Näheres siehe unter den einzelnen Namen in den betreffenden Kapiteln.

2) Zuerst wurde das Ergothionin des Blutes Thiasin genannt [S. R. Benedict, E. B. Newton u. A. J. Behre, Journ. Biol. Chem. **67**. 267 (1926)], bald aber mit dem schwefelhaltigen Betain des Mutterkorns als identisch befunden [Science, **61**. 602 (1926)]. — G. Hunter u. B. A. Eagles beschrieben es als Sympectothion, Journ. Biol. Chem. **72**. 123 (1927); Newton, Benedict und Dale, ebd. **72**. 367 (1927) erkannten die Identität aller dieser Verbindungen, wollten aber den Namen Thionin (Thioneine) einführen. M. L. Tainter, Ref. in Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. **41**. 611 (1927) zeigte nochmals, daß dem Ergothionin jede pharmakologische Wirkung mangelt. B. A. Eagles, Journ. Americ. Chem. Soc. **50**. 1386 (1928) gab eine genaue Beschreibung der Gewinnung von reinem Ergothionin aus Mutterkorn; aus 1 kg Droge erhielt er 0,65 g der reinen Base. Nach G. Hunter, Bioch. Journ. **22**. 4 (1928) läßt sich mittels diazotierter Sulfanilsäure Ergothionin noch in Verdünnungen von 1:5 Millionen nachweisen. Danach würden 100 ccm Menschenblut 2,5—8 mg Ergothionin enthalten, während Benedict und Mitarbeiter (l. c.) 25—30 mg angaben. Siehe auch B. A. Eagles, G. J. Cox u. H. M. Vars, Journ. Biol. Chem. **80**. 249, 615 (1928). — A. J. Behre u. S. R. Benedict, ebd. **82**. 11 (1929).

bei dem spurenweisen Auftreten dieser Verbindungen nicht von Belang ist.

Was das Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin) betrifft, so hat es Stoll in seinen Nachuntersuchungen niemals zu isolieren vermocht. Barger und Dale erhielten auch nur wenige mg aus 1 kg Mutterkorn. Es ist nicht sichergestellt, ob diese präformiert sind oder während der Aufbewahrung bzw. Extraktion erst sekundär aus Tyrosin entstehen. Barger und Dale wurden durch die blutdrucksteigernde Wirkung gewisser Extraktfraktionen auf diese Base aufmerksam. Tyramin ist aber nicht genügend stark wirksam, um in den geringen Mengen, in denen es vorkommen kann, die Uterus- oder Gefäßwirkung der Sekale-Präparate wesentlich zu beeinflussen.

Etwas anders liegen die Verhältnisse beim Histamin. Uterus und Dünndarm mancher Versuchstiere reagieren noch etwa 100 mal empfindlicher auf Histamin, wie auf Tyramin. Nach ihrer Methode konnten daher Forst und Weese (l. c.) den Histamingehalt vieler Mutterkornpräparate in Gegenwart der andern ähnlich, aber viel schwächer wirkenden Basen abschätzen. Sie fanden pro ccm Histaminmengen von 0,01 bis 0,1 mg, nur bei einem absichtlich an biogenen Aminen angereicherten Handelspräparat 0,2—0,4 mg. Da die Histaminwirkung am Uterus sofort einsetzt, während jene der spezifischen Alkaloide einige Zeit braucht, ehe sie ihre volle Höhe erreicht, ist die Gegenwart des Histamins für die Mutterkornwirkung nicht belanglos. Dazu kommt, daß Histamin unter den physiologischen Bedingungen hier dilatierend auf die Blutgefäße wirkt, damit der Blutdrucksteigernden Nebenwirkung der Alkaloide die Wage hält, sehr wahrscheinlich auch im Verein mit andern Basen, so jenen der Cholingruppe, durch diese Eigenschaft der gefährlichen Gangränebildung entgegenwirkt.¹ Sehr wahrscheinlich ist ferner eine potenzierende Wirkung auf den Uteruseffekt der Alkaloide, so daß Präparate mit geringem Alkaloidgehalt praktisch doch eine gleich gute und sichere Wirkung auf die Uterusblutungen usw. besitzen, ohne die ungewünschten Nebenwirkungen der Alkaloide zu zeigen.

Die Präparate aus den Gesamtextrakten des Mutterkorns haben also, wie eine langjährige Praxis bestätigt, nicht unwesentliche Vorteile. Zwischen diesen praktischen Erfahrungen und den Anschauungen der Pharmakologen besteht aber heute ein Gegensatz, den wir zu klären uns

1) Nach E. Geiger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **146**. 109 (1929), besteht auch insofern eine Gegenwirkung, als Ergotamin die glykogenmobilisierende Wirkung des Histamins (Froschleber) aufhebt. — Auch einige parallele Wirkungen, die sich therapeutisch vielleicht verwerten lassen, wurden bemerkt (s. unten, Wirkung auf das Auge, Migräne). Nach E. Coelho u. C. de Oliveira, Compt. rend. Soc. Biol. **98**. 1608 (1928) reagierten von 10 Personen auf eine subkutane Ergotamin-Injektion 7 mit deutlicher Vermehrung der Magensäuresekretion (wie Histamin), 3 Personen mit leichter Verminderung.

weiter unten bemühen werden. Die Pharmakologen halten sich jetzt fast ausschließlich an die Methoden des Nachweises und der Bestimmung der Alkaloide nach einer der Ausführungsformen der Adrenalin-Umkehr und wollen jenen Präparaten, die nach diesen Methoden keine ausreichende Menge Alkaloid erkennen lassen, keine eigentliche Mutterkornwirkung zusprechen.

Das Irrige dieser Anschauung ergibt sich schon aus der Tatsache, daß solche Mutterkorn-Präparate, denen man nur eine Uteruswirkung entsprechend ihrem Gehalt an biogenen Aminen zusprechen will, die Mutterkornwirkung auch bei oraler Verabreichung aufweisen, während die biogenen Amine in der vorhandenen Menge bei oraler Einnahme gänzlich wirkungslos sein müßten. Selbst das wirksamste dieser Amine, das Histamin, ist oral gegeben wenig wirksam. Die kleinen Bruchteile von mg, die man mit den Mutterkornextrakten einnimmt, erhöhen wahrscheinlich überhaupt nicht merklich die ohnehin bei der Darmfäulnis normal auftretenden Mengen im Darm. Man hatte allerdings bis vor kurzem das Histamin für eine sehr giftige Substanz unter allen Umständen gehalten. Nun hat aber Pal¹ gezeigt, daß man Histamin peroral in Mengen von 10—30 mg und mehr täglich nehmen kann, um bei der perniziösen Anämie oder bei der Krebskachexie Erfolge zu erzielen. Diese Mengen liegen beim 100- bis 1000fachen jener, die man mit den Sekalepräparaten einnimmt. Es ist also klar, daß sich die Sekalewirkung immer im wesentlichen auf die Alkaloide zurückführen lassen muß und daß den biogenen Aminen, insbesondere dem Histamin nur bei der Injektionstherapie eine, und wie oben gezeigt wurde, eine durchaus erwünschte Beihilfe zukommt.

Um den Widerspruch zwischen den Anschauungen der Pharmakologen, die sich auf die biologischen Auswertungen stützen und den Erfahrungen der Gynäkologen besser verständlich zu machen, muß zunächst auf die Auswertungsmethoden eingegangen werden.

Chemische und biologische Bestimmung der Mutterkornalkaloide. Mutterkorn ist die einzige alkaloidführende Droge, für welche Dale 1922 im Auftrage der Hygieneorganisation des Völkerbunds eine biologische Wertbestimmung vorschlug. Der Sekretär der Standardisierungs-Kommission des Völkerbundes hat im Jahre 1928 über die Arbeiten berichtet², die diese Kommission während 5 Jahren leistete, um „Auswertungsmethoden für solche Medikamente, die ohne Serum- und Impfstoffe zu sein, auf chemischem Wege nicht normiert werden können“ zu schaffen.

1) J. Pal, Deutsch. med. Wochenschr. 1928, S. 1544. — J. Pal, E. Huth, Wien, klin. Wochenschr. 1929, S. 321, 739.

2) E. Knaffl-Lenz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 135. 314 (1928).

Während solche internationale Standardisierungsmethoden insbesondere für die Hormonpräparate nötig geworden sind, kann man es bezweifeln, ob auch eine isolierbare und bestimmbare Basen enthaltende Droge ihrer bedarf. Man ging von der Anschauung aus, daß die chemischen Bestimmungsmethoden keinen verlässlichen Maßstab abgeben. Eine quantitative Bestimmung der Alkaloide wird aber im neuen deutschen Arzneibuch von 1926 beschrieben und diese Methoden, die im wesentlichen auf C. C. Keller und Fromme zurückgehen, stimmen mit der Methode der Adrenalin-Umkehr gut überein.¹ Damit soll nicht gesagt werden, daß diese Methoden ein brauchbares Bild für den therapeutischen Wert der Präparate liefern, aber allem Anscheine nach sind die Fehler der chemischen Methode im wesentlichen die gleichen wie die der biologischen, die letztere daher von keinem besonderen Vorteil, wenn sie sich nicht so eng als möglich an die praktisch allein wichtige Reaktion der Uterus-Kontraktion anschließt. Sehr wahrscheinlich liegen die Verhältnisse so, daß die allzu spezifische Adrenalin-antagonistische Wirkung der Sekale-Alkaloide durch die chemischen Umwandlungen der Alkaloide in den Drogen oder deren Extrakten leicht verloren gehen kann, die Alkaloide dabei saurere Eigenschaften annehmen und dadurch lösliche Natriumsalze bilden, die sie der Fällung mit Soda entziehen.

Die chemische Methode der Alkaloidbestimmung beruht nämlich darauf, daß das grob gepulverte Mutterkorn unter Zusatz von gebrannter Magnesia und Wasser mit Äther stehen gelassen wird. Wie im einzelnen zu verfahren ist, wurde im D. A. B. VI, das als erstes eine chemische Alkaloidbestimmung für *Secale cornutum* aufnahm, näher beschrieben.² Aus der ätherischen Lösung werden die Alkaloide mit verdünnter Salzsäure aufgenommen und in der wässrigen Lösung dann vorsichtig mit Natriumcarbonat gefällt, bis die Flüssigkeit Lackmuspapier bläut und der entstehende Niederschlag sich nicht mehr verstärkt. Die Alkaloide dieses Niederschlags werden dann entweder gravimetrisch oder titrimetrisch bestimmt. Bei der Neutralisation mit Natriumcarbonat ist nach Rapp und Lechler³ sehr darauf zu achten, daß die Wasserstoff-Ionen-Konzentration der Flüssigkeit nicht über $\text{pH} = 7,7$ nach der alkalischen Seite hinausgeht, weil sonst mit einer Wiederauflösung von Alkaloidteilen gerechnet werden muß.

Es ist nun einleuchtend, daß, wenn selbst die unveränderten Al-

1) K. Schübel und W. Straub, Münchn. med. Wochenschr. **1929**, S. 2039. — M. v. Leinzinger u. J. v. Kelemen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **128**, 173 (1928).

2) Siehe auch Kommentar zum Deutschen Arzneibuch Bd. 2, S. 453 (1928).

3) Rapp u. R. Lechler, Pharmaz. Zeitg. **1928**, S. 76. — Die Gehaltsbestimmung des D. A. B. VI stellt eine Verbindung der Kellerschen Methode der Cornutinbestimmung mit dem Verfahren von A. W. Forst zur Reingewinnung von Mutterkornalkaloiden dar. Siehe auch A. Prybill u. K. Maurer, Arch. d. Pharm. **266**, 467 (1923).

kaloide sich leicht im Überschuß des Alkalis auflösen, dies noch weit eher mit solchen geschieht, die infolge offenbar hydrolytischer Vorgänge an Basicität verloren haben. Diese chemische Methode gibt also nur dann übereinstimmende Werte mit der biologischen, wenn man auf die Bestimmung der gänzlich unveränderten Alkaloide ausgeht.¹

Auf der ersten internationalen Standardisierungs-Konferenz in Edinburgh 1923 wurde beschlossen, für die Bewertung der Mutterkornpräparate den Gehalt an spezifischen Alkaloiden zum Maßstab zu nehmen. Als wegleitend wurde ein Verfahren vorgeschlagen, dem die Umkehrung der Adrenalinwirkung zugrunde liegt, da dieses die Alkaloide allein auszuwerten gestatten würde.

Auf der 2. Konferenz zu Genf 1925 wurde mitgeteilt, daß die Frage der Auswertung immer noch nicht befriedigend gelöst sei. Die in Betracht gezogenen Methoden stellten verschiedene Ausführungsformen des Prinzips der Adrenalinumkehr dar, bevorzugt erschien die von Burn und Ellis² angegebene Modifikation der Methode von Broom und Clark am Kaninchenuterus.

Auf der 3. Konferenz zu Frankfurt a. M. endlich, die 1928 stattfand, einigte man sich auf Grund der Versuche von Burn und Ellis zu folgender Resolution: „Die neuesten klinischen Erfahrungen haben gezeigt, daß die spezifischen Alkaloide (Ergotoxin, Ergotamin) die wirksamen Prinzipie des Mutterkorns in seiner Wirkung auf den Uterus sind und daß Histamin die Wirkung derselben beschleunigen kann.

Die Kommission wiederholt daher nochmals die Vorschläge, welche sie auf der Edinburgher Konferenz gemacht hat, wonach zur Eichung von Mutterkornpräparaten eine Methode verwendet werden soll, welche den Gehalt an diesen spezifischen Alkaloiden bestimmt. Hierzu eignet sich die Methode von Broom und Clark, welche sich des isolierten Kaninchenuterus bedienen.“

Es zeigte sich nun, daß sowohl die galenischen Präparate, wie auch die Spezialpräparate, die Extrakte des Mutterkorns darstellen, entweder von Anfang an nur wenig Alkaloid nach dieser Methode erkennen lassen oder doch bei längerem Aufbewahren diese Eigenschaft des Adrenalin-Antagonismus verlieren. Die Pharmakologen der verschiedensten Länder kamen zu dem Schlusse, daß solche Präparate keine spezifischen Alkaloide mehr enthalten und einige bemerkten folgerichtig,

1) Aus der reichen, pharmazeutischen Literatur seien hier von neuen Arbeiten genannt: H. W. van Urk, *Pharm. Weekblad* **66**. 473 (1929), rotviolette Farbreaktion der Alkaloide mit Dimethylaminobenzaldehyd zum Nachweis und der kolorimetrischen Bestimmung. — H. Golaz, *Pharm. Acta Helv.* **3**. 135 (1928), eine neue Methode zur Extraktion von Mutterkorn.

2) Burn u. Ellis, *Pharmac. Journ.* **118**. 384 (1927). — S. a. Bourne u. Burn, *Journ. obstetr. and gynaecol.* **34**. 249 (1927).

daß es eigentlich ein Ünding sei, Präparate aus Mutterkorn zu verwenden, wenn deren Wirkung einzig auf dem Gehalt an biogenen Aminen beruhe. Raymond-Hamet¹ bemerkte, es sei ebenso irrationell, die Sekale ihrer Amine wegen anzuwenden, als es wäre, Kohlensäure durch Verbrennung von Diamanten im Sauerstoffstrom gewinnen zu wollen. Da die unspezifischen Amine ja tatsächlich auch synthetisch oder durch den Abbau der Aminosäuren leicht zugänglich sind, wäre es tatsächlich unsinnig Mutterkornpräparate, die keine andere, als die flüchtige Aminwirkung zeigen, zu verwenden.

Es ist aber andererseits sicher, daß die in der Praxis bewährten Sekalepräparate sich durch die andauernde Kontraktionswirkung auf den Uterus doch wesentlich von den bloßen Aminpräparaten unterscheiden. Diese sind während und nach dem Weltkrieg, als das russische Mutterkorn kaum zugänglich war, als Injektionspräparate benutzt worden und haben sich auch später in manchen Ländern gehalten, immer aber nur bei parenteraler Anwendung sich als uteruswirksam erwiesen. Die Praxis hat also den Unterschied zwischen Sekale- und bloßer Aminwirkung herausgefunden. Ein Beweis hierfür bietet ja auch der Umstand, daß gerade in den letzten Jahren das Wesentliche der Sekalewirkung deutlicher erkannt wurde. Die Verhältnisse liegen also keinesfalls so, daß man etwa aus alter Überlieferung und Vorurteil Sekale weiter anwendet, während die Amine den gleichen Dienst tun könnten. Man hat im Gegenteil seit der Entdeckung der Uteruswirkung der Hypophysenpräparate durch Dale (1906) erneut Gelegenheit gehabt, das Unterschiedliche in der Wirkung der Sekale überall festzustellen.²

Auch ohne Mitwirkung der pharmakologischen Analyse kamen die Gynäkologen überall zu der Überzeugung, daß die wehentreibende Anwendung der Sekalepräparate in der Geburtshilfe der Gefahr der Dauerkontraktion (Tetanus) wegen zugunsten der Hypophysenextrakte aufzugeben sei. Sekale wird daher nur noch ausnahmsweise in der Austreibungsperiode benutzt. In der Nachgeburtsperiode aber hat sich die Hypophysenwirkung als zu flüchtig erwiesen und die Mutterkornpräparate unterstützen hier durch die Dauerwirkung in ungezählten Fällen die Blutstillung und wirken dadurch nicht selten lebensrettend. Dabei ist diese Wirkung sogar bei oraler Einnahme festzustellen. Es ist also klar, daß hier die Alkaloidwirkung noch vorhanden sein muß, auch wenn keine der Methoden³,

1) Raymond-Hamet, *La Presse médic.* 1928, S. 35.

2) Daß auch die Mutterkornersatzdrogen sich nicht halten konnten, zeugt doch auch deutlich dafür, daß das Mutterkorn außer den Aminen etwas besonderes enthält, auch wenn dieses Besondere keine ganz unveränderten Alkaloide sind.

3) Als solche Methoden kommen außer der nach Broom und Clark (Kaninchenuterus) noch in Betracht: Die Aufhebung der Adrenalin-Gefäßverengung am Froschpräparat nach P. Trendelenburg und T. Masuda, *Bioch. Zeitschr.* 163. 27 (1925).

die sich die eigentümliche sympathikuslähmende Wirkung der Sekalealkaloide nutzbar macht, bei gewissen Präparaten hinreichende Alkaloidmengen nachzuweisen gestattet.

Das Rätsel, das diese widersprechenden Erfahrungen der auswertenden Pharmakologen und der praktischen Geburtshelfer und Gynäkologen bietet, läßt sich wohl nur so lösen, daß man annimmt, die Alkaloide werden keineswegs ihrer therapeutisch nützlichen Eigenschaften entkleidet, auch wenn sie solchen Umwandlungen unterliegen, die die allzu spezifische und seltene Eigenschaft der Sympathikus-Lähmung vernichtet.

Wie wir oben schon ausführten, kennt man keinen Zusammenhang zwischen den drei Grundwirkungen der Sekale-Alkaloide. Ja man hat verschiedene Anhaltspunkte dafür, daß diese Grundwirkungen ungleich fest an den Alkaloiden haften. Es spricht alles dafür, daß die Uteruswirkung beim Abbau der Alkaloide am längsten bestehen bleibt, dann die Gangrän-Erzeugung, und daß der Adrenalin-Antagonismus die flüchtigste Erscheinung darstellt. Dafür kann man sowohl Erfahrungen am Mutterkorn, wie auch allgemeine Gesichtspunkte ins Treffen führen.

„Die nächstliegende Methode zur Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit der Mutterkornpräparate wird immer die Prüfung an dem Organ sein, auf das sie wirken sollen“, so äußerte sich E. Kehler, als er seine Methode der Prüfung am überlebenden Katzenuterus beschrieb. Diese klassisch gewordene Methode lehnte sich an das kurz vorher bekannt gewordene Verfahren von R. Magnus an, den isolierten Dünndarm für die Untersuchung der Wirkung von Arzneistoffen auf glattnuskuläre Organe zu benutzen.

Ältere Versuche haben nur recht mangelhafte Ergebnisse gezeitigt. Bei Tieren, an welchen durch Bauchschnitt der Uterus sichtbar gemacht wurde, können Uteruskontraktionen auch durch verschiedene Momente, wie Bewegungen, momentaner Sauerstoffmangel hervorgerufen werden. Auf die Gefäßwirkung beziehen sich die früheren Versuche der Beobachtungen der Flughaut der Fledermaus, mikroskopische Beobachtungen an durchsichtigen Froschteilen, am Kaninchenohr. Nicol und Mossop wollten 1872 sogar durch Beobachtung der eigenen Retinalgefäße (Erblassen des Augenhintergrundes) zu einer Einschätzung von Sekalepräparaten gelangen.

Die adrenalin-antagonistische Wirkung im Blutdruckversuch an der decerebrierten Katze nach H. H. Dale, *Journ. of Physiol.* **34** 163 (1906). — Siehe auch E. Rothlin u. K. E. Schegg, *Wien. med. Wochenschr.* **1925**, Nr. 36 u. 38. — Aufhebung der Adrenalin-Hemmung am Meerschweinchendünndarm nach J. Planelles, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **105**, 38 (1924). — S. a. Forst u. Weese (l. c.). — Unterdrückung der vasokonstriktorischen Wirkung kleiner Adrenalin Dosen an der Hundeniere in situ nach Raymond-Hamet, *Compt. rend. de l'acad.* **182**, 1046 (1926).

Die Methode von Kehrer war die erste, die brauchbare Vergleichswerte lieferte. Man verwendet hierzu ein Uterushorn des eben getöteten Tieres in Ringerscher Lösung suspendiert, und läßt es die durch den Zusatz der entsprechend verdünnten Lösung der Sekalestoffe hervorgerufenen Kontraktionen graphisch registrieren. Neben dieser noch heute gültigen und wertvollen Methode bedient man sich als Testobjekt noch des Hahnenkamms. Die Gangrän des Hahnenkamms, wie sie z. B. in Amerika als offizielle Methode der Pharmakopöe an weißen Leghornhähnen erzeugt wird, läßt einzig die Wirkung der Alkaloide, die ja nur diese Gangrän hervorrufen, erkennen. Nach Pattee und Nelson¹ gibt diese Standardisierungsmethode ungefähr gleiche Werte wie die jetzt international empfohlene Methode der Adrenalin-Umkehr in der Ausführungsform nach Broom und Clark.²

So sagte Kehrer (l. c.) 1908, nachdem er die Abnahme der Uteruswirkung beim Aufbewahren beschrieb: „Vergleicht man dieses bei der Verwendung des überlebenden Uterus als Testobjekt gewonnene Resultat mit den Ergebnissen der physiologischen Prüfung am Hahnenkamm, welche besonders Kobert und Grünfeld ausgeführt haben, so ergibt sich ein für die Haltbarkeit des Mutterkorns in bezug auf seine Uteruswirkung weit günstigeres Resultat. Die aus der Untersuchung am Hahnenkamm hergeleitete Angabe, daß der wirksame Bestandteil des Mutterkorns schon nach etwa 6 Monaten vollkommen zersetzt sei, trifft auf die Uteruswirkung nicht zu.“³ Ich betrachte dies als ein wichtiges Ergebnis des Dosierungsverfahrens am überlebenden Uterus“.

Daß die Uteruswirkung so lange erhalten bleibt ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, wie sehr verbreitet diese Wirkung ist. Etwas vielleicht Ähnliches, jedenfalls heute schon chemisch vollkommen Durchsichtiges bietet etwa das Hydrastin. Nicht nur das native Alkaloid ist uteruswirksam, sondern auch das bei der oxydativen Spaltung, also beim Abbau des Alkaloids entstehende Hydrastinin. Dieser Vergleich liegt auch deshalb nahe, weil man Hydrastin und Hydrastinin zur Unterstützung der blutstillenden Wirkung des Mutterkorns mitunter anwendet (s. S. 575). Auf der andern Seite kann ein ebenfalls naheliegender Vergleich, die delikate spezifische Nervenwirkung demonstrieren: Ergotamin wurde als ausgesprochenes Systemgift des Sympathikus auch als „das Atropin des Sympathikus“ (s. S. 684) bezeichnet, womit man sagen wollte, daß es in seiner lähmenden Wirkung auf den Sympathikus ein Gegenstück zu dem den Parasympathikus lähmenden Atropin bildet. Wie

1) G. L. Pattee u. E. E. Nelson, Journ. Pharm. and exp. Therap. **36**. 185 (1929).

2) W. A. Broom u. A. J. Clark, ebd. **22**. 59 (1923).

3) Auch im Original gesperrt gedruckt.

leicht kann aber im Molekül des Atropins durch geringfügige Änderungen die mydriatische Wirkung verloren gehen!

Man kann sich eine Vorstellung machen, mit welchen Lebens-erfordernissen diese eigentümlichen Erscheinungen zusammenhängen, daß die Kontraktionswirkung auf den Uterus so vielen Stoffen eignet und ihnen nicht so leicht verloren geht, warum schon die Wirkung auf die Blutgefäße seltener und weniger haftend ist und warum schließlich die Sympathikuslähmung so wenigen Stoffen zukommt. Tatsächlich finden wir zwar unter den Produkten der inneren Sekretion sympathikomi-metische Stoffe, wie vor allem das Adrenalin, dann auch Sympathikus und Vagus tonisierende Hormone, wie das Thyroxin, beziehungsweise Cholin und Acetylcholin, dagegen kein den Sympathikus lähmendes Inkret. Vermutlich wird diese Funktion durch die der positiv vagotropen Amine ersetzt.

Die biogenen Amine sind meist auch mehr oder weniger starke Beeinflusser der Gefäße, wobei, wie oben schon bemerkt wurde, für die Amine des Mutterkorns durch das Vorherrschen des Histamins und der vermutlichen Rolle der Choline ein den Alkaloiden antagonistischer Effekt zustande kommt, der der Blutdrucksteigerung und der Dauerkontraktion (Gangräne) entgegenwirkt. Um wieviel die Gefäßdilatation durch Histamin der adrenalin-artigen Gefäßkontraktion des Tyramins überlegen ist, kann man daraus ersehen, daß in den im Handel erschienenen Kombinationspräparaten („Tenosin“) das Tyramin in etwa 50facher Menge gegenüber dem Histamin angewendet wurde und trotzdem die blutdrucksenkende Wirkung eher noch die Oberhand behielt.¹

Die Fähigkeit den Uterus zur Kontraktion zu bringen ist nur ein praktisch wichtiger Spezialfall der Wirkung auf Organe mit glatter Muskulatur überhaupt. Für die Standardisierung werden ja auch statt des tierischen Uterus nicht selten Darmstücke verwendet. Es ist einleuchtend, daß es dem Organismus sehr zustatten kommen muß, wenn im Darm sich bildende toxische Stoffe von sich aus die Fähigkeit besitzen, die Peristaltik zu verstärken und damit sich selbst schneller aus dem Darm wieder hinaus zu bringen, ehe sie in schädlicher Menge resorbiert werden. So sehen wir alle stickstoffhaltigen Mutterkornbestandteile, die proteinogenen Amine, wie die Alkaloide, mehr oder minder stark die glattnuskulären Organe, nicht nur den Uterus kontrahieren, unabhängig von ihrer Einstellung zum Nervensystem, die negativ sympathikotropen Alkaloide ebensowohl wie die vagotropen Amine (Choline),

1) Der Ausgleich der Blutdruckwirkung scheint bei den Uteruspräparaten überhaupt erwünscht zu sein. Neuerdings ist es gelungen, die wirksamen Bestandteile der Hypophysenextrakte voneinander zu trennen und es wird empfohlen, den uterusaktiven Bestandteil allein, ohne den blutdruckerhöhenden in der Geburtshilfe zu verwenden. Näheres s. O. Kamm u. Mitarb., Journ. Amer. Chem. Soc. 1928, S. 573.

die sympathikotropen Amine (Tyramin), das Histamin, das kein eigentliches Systemgift darstellt.

Es wäre nun merkwürdig, wenn diese Eigenschaft den Alkaloiden so leicht verloren ginge. Daß die Alkaloide, auch wenn sie ihre empfindliche Systemgiftwirkung eingebüßt haben, nicht einfach verschwunden sind, sieht man doch schon am Persistieren der spezifischen Farbreaktion nach Keller.

Daß die Gangrän-Erzeugung einen mittleren Grad von Beständigkeit aufweist, lehrt nicht nur die Beobachtung von Kehrer (siehe oben), sondern auch die Erfahrungen bei Mutterkornepidemien. Wenn das Getreide längere Zeit lagerte wurde es ungefährlich, weil die Gangrän erzeugenden Alkaloide dann zu weit abgebaut wurden. Dagegen vermochte die Glut des Backofens dem Brote seine giftigen Eigenschaften nicht völlig zu rauben.

Die hier dargestellten Anschauungen geben eine einfachere Erklärung als die Annahme, es könnten noch völlig unbekannte Bestandteile vorkommen, deren eigenartige Eigenschaften die Widersprüche der Praktiker und Analytiker aufzuklären berufen wären. Wenn man auch eine solche Möglichkeit nicht ganz vernachlässigen kann, so ist doch zu bemerken, daß man die in älteren Beschreibungen genannten Stoffe bisher stets mit den in den letzten 25 Jahren nachgewiesenen wirksamen Produkten in Beziehung bringen konnte (Barger und Dale).

Ferner hat Forst (l. c.) zeigen können, daß es gelingt, bei Anwendung von gleichen Volumteilen von Aceton und Wasser oder von Alkohol und Wasser sämtliche uterusaktive Verbindungen durch Perkolations aus der Droge auszuziehen, und daß man nun auf chemischem und pharmakologischem Wege zeigen kann, daß der wasserunlösliche Anteil des Perkولات die Alkaloide, der wasserlösliche Teil die Amine enthält. Wenn diese Methode auch keine genaue quantitative Analyse der uteruswirksamen Stoffe darstellt, so läßt sie doch auch wenig Raum für eine noch unbekannte 3. Gruppe aktiver Körper.

Zu bedenken ist aber vielleicht, daß man nicht genügend Beachtung dem Umstand schenkt, daß bei der Injektion auch die allervulgarsten Bestandteile die Wirkungen beeinflussen können. Schübel¹ verweist neuerdings auf den relativ hohen Gehalt der Mutterkornextrakte an so-

1) K. Schübel, Fortschritte der Therapie, 1930, S. 6. — Man könnte auch an die Verhältnisse bei den Hypophysenextrakten denken, wo die Gegenwart von Pepton oder Eiweiß die Empfindlichkeit des Uterus im Auswertungsversuch ungemein zu steigern vermag. Offenbar ist aber das Wesen der Uteruswirkung in beiden Fällen verschieden. Mutterkorn erregt direkt die Muskulatur, während der Hypophysenextrakt die Anspruchsfähigkeit auf Reize erhöht. Daher wirkt letzterer vornehmlich am Ende der Schwangerschaft, Mutterkorn aber zu jeder Zeit, wenn auch die individuelle Empfindlichkeit recht ungleich sein kann.

genannten Ballaststoffen organischer und unorganischer Natur. „Diese Ballaststoffe, zu denen auch Kaliumsalze gehören, sind meist schon durch gewisse Wirkung auf die Gebärmutter ausgezeichnet. Sie machen teilweise auch starke Blutdrucksenkung“.

Die Wirkung der Kalisalze, die bei der Injektion unter anderm auch Blutdrucksenkung hervorrufen, ist auch im Hinblick auf die sogenannten *Secale*-Ersatzmittel, von denen schon S. 122 die Rede war, mitunter hervorgehoben worden. Zu diesen Ersatzmitteln gehört in erster Linie *Capsella bursa pastoris*, dann *Erodium cicutarium*, *Urtica*, *Senecio vulgaris*, *Erigeron canadense*, *Hedera helix*, die Wurzelrinde von *Gossypium herbaceum*, *Verbena officinalis*.

Nach R. Wasicky¹ erwies sich die pilzfreie Droge von *Capsella bursa pastoris* nur insoweit wirksam auf den Uterus, als Kalisalze vorhanden waren. Nur die Früchte enthalten außerdem noch eine cholinähnlich wirksame Verbindung. Nach dem Verfahren von Boruttan und Cappenberg konnte keine Spur von Acetylcholin gewonnen werden. Die Methode der Platinfällung ist überhaupt unbrauchbar, weil dabei die Kalisalze bestimmt werden. Auch Langecker² fand im Hirtentäschelkraut weder Mutterkornalkaloide noch Acetylcholin und führt die Uteruswirkung auf Amine, zum Teil auch auf gewisse Säuren zurück. Nach W. Harste³ ist die, übrigens bei weitem weniger sichere Wirkung der *Capsella bursa pastoris*, nicht allein auf Kalisalze zurückzuführen, auch nicht auf ihre Parasiten *Cystopus candidus* und *Peronospora parasitica*.

Daß das Kalium, wie Wasicky annimmt, allein die Wirkung von Mutterkornersatzmitteln bedingen soll, ist nach Tschirch⁴ schon deshalb unwahrscheinlich, „weil dann alle Pflanzen Mutterkornersatzmittel sein müßten, denn die Aschen aller Phanerogamen enthalten Kalium, einige noch viel mehr als *Capsella*.“

Tschirch macht in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, daß man der Anregung von Tschermak folgen sollte, eine Kultur von *Claviceps purpurea* auf *Secale montanum* oder spätblühende *Secalerasen* auf lockerem Feld durch Infektion mit *Sphaceliaconidien* einzuleiten. Eine solche künstliche Züchtung ist L. Hecke⁵ in Wien gelungen. Die Gesamtmenge des geernteten Mutterkorns betrug 2,84 kg pro Ar. Durch

1) R. Wasicky, Ber. d. pharm. Ges. **32**. 142 (1922). — Das gleiche gilt auch für *Erodium*, s. R. Wasicky, Wien. klin. Wochenschr. **32**. 1 (1919). — Apoth.-Zeitg. **35**. 277 (1920).

2) H. Langecker, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **111**. 50 (1926).

3) W. Harste, Arch. d. Pharm. **266**. 133 (1928). — s. dort auch die frühere Literatur. — Über *Polygonum* als *Secale*-Ersatz bei genitalen Blutungen s. H. Biehle, Med. Klin. **1929**, S. 1140.

4) A. Tschirch, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **60**. 5 (1922).

5) L. Hecke, ebd. **59**. 277 (1921). — **60**. 45 (1922).

die künstliche Infektion konnten bis zu 14 normal ausgebildete Sclerotien auf einer Ähre erzeugt werden. Nach Stoll (1928) könnte es vielleicht gelingen, durch geeignete Düngung den Alkaloidgehalt des Mutterkorns zu steigern. „Eigentümlicherweise bildet der Pilz in künstlicher Reinkultur auf Nährlösung kein Alkaloid, wie Versuche gezeigt haben, sogar zugesetztes Ergotamin war nach wenigen Tagen in der Kultur nicht mehr nachweisbar.“¹

Zur Pharmakologie der Mutterkornalkaloide.² Die Hauptwirkungen sind schon wiederholt genannt: Dauerkontraktionen des Uterus, Gefäßkontraktionen, Blutdrucksteigerung, Hemmung der Adrenalinwirkung. Hier soll noch einiges ergänzt werden.

Recht interessant, aber noch etwas strittig ist der Mechanismus der Gefäßwirkung. Dies ist eine sehr wichtige Frage, da von ihrer Beantwortung die Entscheidung abhängt, ob die Gangrän-Erzeugung der Alkaloide eine Gefahr bedeutet, die auf die Verwendung der isolierten reinen Alkaloide zugunsten der älteren galenischen und der Spezialpräparate aus dem ganzen Mutterkorn verzichten lassen soll.

Die Pharmakologen sind darüber einig, daß die gefäßkontrahierende Wirkung peripheren Ursprungs ist. Das ist von Dale dadurch demonstriert worden, daß sie auch am decerebrierten Tiere (Blutdruckversuch an der Katze) eintritt, ebenso am Tier, dessen Ganglien mittels Nicotin gelähmt worden waren. Immer erzeugte, also auch beim Ausschalten der zentralen Einflüsse, das Mutterkornalkaloid eine Erhöhung des Blutdrucks.

Über den Mechanismus dieser Erscheinung äußerte Dale die Auffassung, daß es sich um eine Erregung des sympathischen Systems handle. Diese Meinung wurde von der Mehrzahl der Autoren geteilt, mehrere aber, wie Ganter³, Langecker⁴ halten an einer direkten Einwirkung auf die Muskelfasern der Gefäße fest. Raymond-Hamet (l. c.) findet einen unlösbaren Widerspruch in den Annahmen Dales; primär sollen die nervösen Endigungen erregt, sekundär gelähmt werden. Nach Dale soll nun auch während der Blutdrucksteigerung, die die Mutterkornalkaloide erzeugen, also während die sympathischen Nerven-

1) A. Stoll, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **133**. 111 (1928). — Zur Biologie und Kultur des Mutterkornpilzes s. a. H. Kirchhoff, Zentralbl. Bakter. u. Parasitk. II. Abt. **77**. 310 (1929).

2) Untersucht ist meist Ergotamin worden; das Unterschiedliche gegenüber den andern Alkaloiden wurde oben schon erwähnt. Die ältere Literatur über die Pharmakologie des Mutterkorns bis 1914 siehe bei A. R. Cushny in Heffters, Handb. d. experim. Pharmakol. 2. II. S. 1297 (1924). — Zusammenfassend über die Pharmakologie von Ergotamin und Ergotoxin s. Raymond-Hamet, La Presse médic. **1927**. S. 1605.

3) G. Ganter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **113**. 136 (1926).

4) H. Langecker, ebd. **118**. 69 (1926).

enden stark erregt sind, der inverse Effekt der Adrenalin-Gefäßwirkung auftreten. Die sympathikuserregende Adrenalinwirkung kann aber doch nur einer lähmenden Wirkung invers sein.

Auch in der Therapie kommt man zu ähnlichen Widersprüchen. Insbesondere in den ersten Jahren der Anwendung der reinen Mutterkornalkaloide kam es wiederholt zu Unglücksfällen; diese sind seltener geworden, seitdem man nicht mehr 1 mg pro Dosis, sondern nur Bruchteile eines solchen injiziert.¹ Vor einiger Zeit häuften sich aber wieder die Fälle, in denen die Gangrän im Wochenbett der Anwendung von Ergotamin-Reinpräparaten zugeschrieben wurde.² Spiro³ hat nun darauf hingewiesen, daß nach Ganter, Röthlin, Masuda, Heymans und Régniers⁴ eher Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung nach Ergotamin zu erwarten sei, was der bekannten Sympathikuslähmung durch Ergotamin viel besser entspreche. Die Gangrän des Wochenbetts (puerperale Extremitätengangrän) soll durch die therapeutischen Ergotamindosen nicht erzeugt werden. Der Zusammenhang ist nach Guggisberg noch nicht genügend klargestellt. Da bei Infektionen die Gangrängefaher erhöht erscheint, wird empfohlen, während des fieberhaften Wochenbetts auf die Anwendung der Reinalkaloide zu verzichten. Ähnliches gilt für stark neuropathische Veranlagung. Die experimentelle Gangrän des Hahnenkamms und des Rattenschwanzes wird von diesen Autoren als von der Gangrän des septischen Wochenbetts wesentlich verschieden betrachtet; sie tritt erst nach weit höheren Dosen auf. Daß bei andauerndem Gebrauch von *Secale* eine Gangrängefaher besteht, lehren ja schon die alten Erfahrungen mit dem Ergotismus gangränosus.⁵

Am Herzen der Versuchstiere, wie des Menschen erzeugt Ergotamin Bradycardie. Dies wäre der Theorie entsprechend als Lähmung des dem Sympathikus angehörenden Accelerans aufzufassen. Die pharmakologische Analyse hat aber keine eindeutigen Ergebnisse

1) „Bei parenteraler Verabreichung genügte in zahlreichen Fällen die Injektion von 0,1 mg, um den während und unmittelbar nach der Geburt freilich besonders empfindlichen Uterus zu stundenlang sich wiederholenden Kontraktionen anzuregen. Bezogen auf ein Körpergewicht von 60 kg wirkt Ergotamintartrat in diesen Fällen noch in einem Verhältnis von 1:600000000“. [Stoll, Schweiz. Apoth.-Zeitg. 60. 382 (1922)].

2) P. Caffier, Zentralbl. f. Gynäkol. 1928, S. 140, 1953. — T. Brandess, ebd. 1928, S. 620. — H. Kienlin, ebd. 1928, S. 622. — E. Goldberger, ebd. 1928, S. 1573, 2007. — M. Speiser, ebd. 1928, S. 2458.

3) K. Spiro, Mediz. Welt 1929, S. 41. — Siehe auch H. Guggisberg, Zentralbl. f. Gynäkol. 1929, S. 578. — H. Saenger, ebd. 1929, S. 586.

4) C. Heymans und P. Régniers, Arch. intern. de Pharm. et de Thérapie 1927, S. 236. — Über die Blutdruckwirkung des Ergotamins s. a. P. Immerwahr, Mediz. Klin. 1927, S. 1693.

5) Über Scopolamin als Gegenmittel bei Gangrängefaher s. W. Brack, Klin. Wochenschr. 1929, S. 1652. — R. Platt, ebd. 1930, S. 258.

geliefert.¹ Damit stimmen wohl auch die ungleichen Ergebnisse bei der Basedowschen Krankheit überein (s. S. 685). Nach R. Platt (l. c.) müssen hier bei der Bewertung des Ergotamins der Einfluß der Bettruhe und psychischer Faktoren mehr beachtet werden; er sah bei seinen Kranken nur eine vorübergehende Verminderung der Pulsfrequenz, keine deutliche Verbesserung der Symptome, des Grundumsatzes usw.

Da Adrenalin-Injektionen den Blutzuckergehalt erhöhen, wäre von Ergotamin eine Erniedrigung zu erwarten. In der ziemlich umfangreichen Literatur über diesen Gegenstand ist dies auch öfters bestätigt worden. Nach Seidel² wird die überhaupt erreichbare Blutzuckersenkung schon durch Dosen von 0,2 mg erzielt. Sie ist aber meist nicht bedeutend und nur von kurzer Dauer, weshalb eine therapeutische Anwendung bei Diabetes nicht in Frage kommt. Ergotamin soll aber die Insulinwirkung steigern³ bzw. in insulin-resistenten Fällen besonders wirksam sein.⁴ Einige Autoren haben auch Blutzuckersteigerung am Menschen, wie am Tier gesehen.⁵

Auf die Atmung sind kleine Ergotamindosen ohne Wirkung, mittlere erhöhen die Frequenz, während große Dosen die Atembewegungen vollständig aufheben.⁶

In Versuchen an Kaninchen und Ratten wurde gefunden⁷, daß Ergotamin die Körpertemperatur erheblich herabsetzen kann, und zwar wahrscheinlich durch Einschränkung des chemischen Verbrennungsprozesses. Mit intravenösen Ergotoxin-Injektionen wurde dagegen Fieber hervorgerufen und damit ein Unterschied zwischen den beiden Alkaloiden postuliert. Es zeigte sich aber⁸, daß dies nur darauf beruht, daß sich das Ergotoxinphosphat beim Lagern zersetzt und nur die Spalt-

1) H. L. Otto, Wien. klin. Wochenschr. **1926**, S. 1507. — **1927**, S. 486. — Journ. of Pharm. and exp. Ther. **33**, 285 (1928). — Raymond-Hamet, Compt. rend. de l'acad. **183**, 761 (1926). — S. Isayama, Zeitschr. f. Biol. **82**, 157 (1925). — C. Viotti, Compt. rend. Soc. Biol. **91**, 1101 (1924). — Y. Oda, Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **45**, 137 (1928). — Amsler, Pflügers Archiv **185**, 86 (1920). — J. B. Youmans u. W. H. Trimble, Journ. Pharm. and exp. Therap. **38**, 133 (1930). — E. Coelho u. J. C. de Oliveira, Compt. rend. Soc. Biol. **99**, 1527 (1928).

2) W. Seidel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **125**, 269 (1927).

3) C. Trincão, Compt. rend. Soc. Biol. **99**, 1538 (1928).

4) H. Moretti, ebd. **97**, 320 (1927).

5) Z. Czezowska und J. Goertz, Compt. rend. Soc. Biol. **98**, 148 (1928). — L. Rigo und L. Veszelszky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **139**, 10 (1929). — G. E. Farrar u. A. M. Duff, Journ. of Pharm. and exp. Ther. **34**, 197 (1928).

6) Raymond-Hamet, Compt. rend. de l'acad. **183**, 761 (1926). — J. J. Bouckaert u. E. Czarnecki, Journ. de Physiol. et Path. gén. **25**, 654 (1927).

7) R. Rigler u. E. Silberstein, Klin. Wochenschr. **1926**, S. 1831.

8) C. D. Brink u. R. Rigler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **145**, 321 (1929). — s. a. T. G. Githens, Journ. Pharm. and exp. Therap. **10**, 327 (1917), der eine zentral bedingte sehr starke Temperaturerhöhung bei Kaninchen angegeben hatte.

produkte die temperatur-erhöhende Wirkung erzeugen. *Frische Ergotoinproben geben bei subkutaner Applikation, wo eventuelle Zersetzungsprodukte nur langsam resorbiert werden, ausschließlich Temperatursenkung.

Als Antagonist des Adrenalins, das durch Reizung des sympathisch innervierten Dilatators der Iris Pupillenerweiterung hervorruft, wäre Ergotamin ein ausgesprochenes Miotikum. Am Katzenauge ist dies tatsächlich die Hauptwirkung; in einer ersten und dritten Phase treten schwache Dilatationen der Pupille auf, deren Ursprung Hess¹ aufklärte. Atropin wirkt der Ergotaminmiosis entgegen. Auch beim Kaninchen und beim Menschen dürften ähnliche Verhältnisse vorliegen. Ergotamin setzt auch im Gegensatz zum Atropin den Augendruck herab und wurde daher bei Glaukom empfohlen.² Da auch Histamin als starkes Miotikum bezeichnet wurde, das bei Glaukom Besserungen erzielen ließ³, dürfte die Glaukom-Indikation für die histaminhaltigen Secale-Extrakte von Interesse sein.

Eine neue Indikation ist auch die Migräne. Tzanck⁴ hat hier Ergotamin vorgeschlagen in der Absicht, mit dem sympathisch lähmenden Mittel die spastischen Gefäßerweiterungen aufzuheben, die für gewisse Formen der Migräne verantwortlich gemacht werden.

Eigentümlicherweise waren aber die Patienten, auf welche Ergotamin günstig einwirkte, Vagotoniker. Auch in diesem Beispiel drückt sich die merkwürdige Gefäßwirkung des Ergotamins aus (siehe oben), das meist gefäßkontrahierend wirkt, als Adrenalin-Antagonist aber eigentlich dilatierend wirken sollte.⁵

Nach Campanacci und Groppali⁶ bewirken kleine Ergotamin-dosen durch Vagusreizung Gallenblasenreflexe und dadurch Sekretion. Am Darm, wo Adrenalin in mittleren Dosen hemmend wirkt, erregt Ergotamin leicht die Peristaltik; in hohen Dosen vermag es die lähmende Adrenalinwirkung aufzuheben. Hier ist also gezeigt worden⁷, daß Ergo-

1) W. R. Hess, *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* **75**. 295 (1925). — E. Rothlin, ebd. **80**. 42 (1928). — T. Koppányi, *Journ. Pharm. and exp. Therap.* **38**. 101 (1930).

2) Fr. Poos, *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* **79**. 577 (1927). — R. Thiel, *Klin. Wochenschr.* **1926**, S. 895.

3) C. Hamburger, *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* **76**. 849 (1926).

4) A. Tzanck, *La Presse médic.* **1928**, S. 264. — **1929**, S. 520. — E. Trautmann, *Münchn. med. Wochenschr.* **1928**, S. 513.

5) Aus den zahlreichen Studien über diesen Antagonismus, bzw. die Sympathikus-lähmende Wirkung des Ergotamins seien noch genannt: E. Rothlin, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.* **36**. 657 (1929). — U. v. Euler, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **139**. 373 (1929) (Geweboxydatation). — E. Stahnke, Asteriades u. Papakonstantin, *Klin. Wochenschr.* **1928**, S. 23 (Versuche an Hunden). — K. Tokieda, *Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm.* **42**. 190 (1927). (Kombinierte Wirkung mit andern Alkaloiden).

6) D. Campanacci u. M. Groppali, *Klin. Wochenschr.* **1926**, S. 1639.

7) J. Planelles, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **105**. 38 (1925).

tamin im Gegensatz zu der ursprünglichen Meinung (Dale), nicht nur die fördernden, sondern auch die inhibitorischen Funktionen des Sympathikus (bzw. des Adrenalins) antagonistisch. beeinflusst.¹ Die Wirkung der Secale-Extrakte ist infolge der Mitwirkung der darmaktiven Amine viel komplexer.²

Schließlich kommen wir auf die Uteruswirkung zurück. Zur Standardisierung nach der Adrenalin-Umkehr-Methode muß man sich des Kaninchenuterus bedienen, der ebenso wie jener der Frau durch Adrenalin zu Kontraktionen angeregt wird, während der Meerschweinchenuterus durch Adrenalin gelähmt wird. Schon dies zeigt an, daß das Ergotamin, das in allen Fällen erregend wirkt, hier nicht durch Vermittlung der Nerven agiert, sondern direkt die Muskulatur beeinflusst.

In der Geburtshilfe und Gynäkologie wird kein wesentlicher Unterschied zwischen der Anwendung von Ergotamin und Secale-Vollpräparaten gemacht. Das isolierte Alkaloid hat den Vorteil der genaueren Definition des angewandten Präparates. Dafür ist Vorsicht wegen der Gangrängefahr besonders bei septischem Wochenbett am Platze. Auch muß immer daran gedacht werden, daß bei noch vorhandener Sympathikuswirkung der Secalepräparate, die mitunter notwendige Adrenalinbehandlung in ihrer Wirkung versagen kann.³ Als unerwünschte Nebenwirkungen des Ergotamins werden genannt: Nausea, Kopfschmerz, Erbrechen⁴, tabische Symptome⁵, Exantheme⁶, Gefäßkrämpfe, Cyanose, Kältegefühl, Kribbeln⁷, Kollaps.⁸ In einem Selbstmordversuch⁹ wurden

1) E. Rothlin, *Klin. Wochenschr.* **1925**, S. 1437.

2) Über deren therapeutische Anwendung bei Meteorismus siehe L. Firgau, *Mediz. Klin.* **1925**, S. 246.

3) Über die Anwendung von Adrenalin zur Bekämpfung uteriner Blutungen s. E. Kehrer, *Arch. f. Gynäk.* **81**. (1905). — *Mediz. Klin.* **1908**, Nr. 20. — M. Neu, *Gynäk. Rundschau* **1907**, Nr. 12. — *Ther. d. Gegenw.* **1907**. — Allgemein verbreitet ist die gemeinsame Anwendung von Secale und Hypophysenhinterlappen-Präparaten bei atonischen Blutungen post partum. Die Hypophysenpräparate wirken vielfach ähnlich wie Adrenalin; sie greifen aber am Muskel des Uterus an und unterstützen hier daher im Gegensatz zu dem an den sympathischen Nervenenden angreifenden Adrenalin die Secale-Wirkung.

4) Nach Handovsky und Dietrich, *Klin. Wochenschr.* **1926**, S. 247, dürften diese Erscheinungen zentral bedingt sein und durch Narkotika gemildert werden. Als Gegenmittel wurde in 2 Fällen von Überempfindlichkeit Belladonna, Scopolamin und Dial gegeben; s. W. Brack, *Klin. Wochenschr.* **1929**, S. 1652. — W. Zorn empfiehlt Calciumchlorid als Gegenmittel.

5) Nach Basedowoperation s. H. Panter, *Med. Klin.* **1926**, S. 880.

6) W. Bruck, l. c.

7) Als Vorzeichen der Gangrängefahr.

8) Über Nebenwirkungen und Unglücksfälle s. a. Th. Spiegel, *Zentralblatt f. Gynäk.* **1928**, S. 2957. — E. Barath, *Zeitschr. f. klin. Med.* **104**. 713 (1926). — W. Zorn, *Klin. Wochenschr.* **1927**, S. 204. — W. Koerting, *ebd.* **1923**, S. 1160. — *Schweiz. med. Wochenschr.* **1924**, S. 664.

9) L. Nielsen, *Münchn. med. Wochenschr.* **1928**, S. 736, 1038.

15 Tabletten zu 1 mg genommen. Als Vergiftungserscheinung trat insbesondere starke Rötung der Extremitäten auf, ferner Muskelspasmus. Innerhalb 5 Tagen ging die Vergiftung zurück.

Als stark wirksames Secalepräparat erzeugt das Reinalkaloid auch leichter Tetanus des Uterus. Die Anwendung der Secalepräparate in sehr vorsichtiger Dosierung als Wehentreibmittel ist nicht völlig fallen gelassen worden, da einzelne Autoren wie v. Herff und Hell¹ für sie eintraten. Von der Anwendung der Ergotamin-Reinpräparate ist aber nach Guggisberg² vor und während der Geburt überhaupt abzuraten.

Für die therapeutische Anwendung des Ergotamins sind besonders eingetreten: Guggisberg, v. Mikulicz-Radecki, Freund, M. Wetterwald u. a.³ Die Hauptindikation ist wie bei den Secale-Extraktpräparaten die Nachgeburtsperiode und die Beförderung der Uterusinvolution im Wochenbett, dann die prophylaktische Anwendung beim Kaiserschnitt. Ferner Blutungen nach Aborten, Blutungen infolge Endometritis, Metritis, gutartigen und bösartigen Neubildungen, präklimakterische und klimakterische Blutungen.

Alkaloide anderer Pilze

Spezifische, d. h. nur den untersuchten Pilzen eigentümliche Basen sind zwar wiederholt angegeben worden, doch ist von keiner erwiesen, ob es sich um höhermolekulare, chemisch definierbare Verbindungen vom Charakter echter Alkaloide handelt, wenn auch das Vorkommen solcher durchaus zu erwarten wäre. Nach Cloetta⁴ ist die Ursache der Intoxikation durch den Knollenbläterschwamm (*Amanita phalloides*) ein Alkaloid und nicht wie Kobert ursprünglich annahm ein hämolytisches Toxalbumin. Die lange Inkubationszeit soll nicht gegen Alkaloide als Vergiftungsursache sprechen, da auch beim Colchicin die gleiche Erscheinung vorliege. „Vielleicht handelt es sich auch hier darum, daß zunächst Veränderungen der ursprünglichen Substanzen im Körper auftreten, die dann ihrerseits die eigentlichen Vergiftungssymptome erst auszulösen vermögen.“

1) O. v. Herff u. L. Hell, Münchn. med. Wochenschr. 1912, S. 132. — Arch. f. Gynäkol. 97. Heft 3 (1912).

2) H. Guggisberg, Schweiz. med. Wochenschr. 1924, S. 665. — s. a. K. Böwing, Münchn. med. Wochenschr. 1922, S. 266. — H. Schnitzer, ebd. 1924, S. 902.

3) H. Guggisberg, Schweiz. med. Wochenschr. 1924, S. 97. — M. Wetterwald, ebd. 1927, S. 292. — F. v. Mikulicz-Radecky, Zentralbl. f. Gynäk. 1924, S. 1953. — 1928, Nr. 25. — Klin. Wochenschr. 1927, S. 832. — Th. Heynemann, ebd. 1924, S. 1453. — H. Freund, Deutsch. med. Wochenschr. 1922, S. 700. — Ch. J. Gremmé, Ned. Tijdschr. Geneesk. 70. I. 1387 (1925).

4) M. Cloetta in Flury-Zangger, Lehrbuch d. Toxikologie. 1928, S. 308.

Einiges über die Giftstoffe der Pilze ist schon S. 67 gesagt¹, wo die derzeitigen Kenntnisse über das Muscarin, den umstrittensten der alkaloidartigen Pilzstoffe, referiert sind.²

Die ältere Literatur verzeichnet einige Pilzbasen, denen Eigennamen gegeben wurden, so das Agarythrin (Phipson 1882) von *Agaricus ruber* (*Russula rubra*), das Amanitin, das sich aber als identisch mit Cholin erwies, des Knollenblätterschwammes. Amanitin wurde auch eine narkotische Substanz, die ein glukosidisches Alkaloid sein soll, genannt (Letellier und Speneux, 1867), wie auch der rote Farbstoff des Fliegenpilzes.³ Gleichzeitig (Boudier 1867) wurde ein Giftstoff von *Amanita phalloides* Bulbosin getauft. Nicht benannt und nicht analysiert ist eine von Bamberger und Landsiedl⁴ als weißes Pulver isolierte Base von *Polyporus frondosus*.

Die Secale-Ersatzmittel sind meist Extrakte höherer Pflanzen. Mutterkornähnlich sollte auch *Ustilago maydis* wirken, von welchem Rademaker und Fischer 1887 eine Ustilagin benannte Base angaben. Dieses sogenannte Maismutterkorn, das amerikanische Autoren empfahlen, hat sich bei Blutungen nicht bewährt⁵ und ist nach Kobert⁶ weder bei graviden, noch bei nichtträchtigen Tieren uterusaktiv.

Nach Sokolov⁷ wirkt der Pilz *Sclerotinia Libertiana* weniger giftig, aber gleichartig wie Mutterkorn.

Marasmin nannten N. Fröschl und J. Zellner⁸ eine neutral reagierende Verbindung, deren Zusammensetzung der Formel $C_7H_{15}NO_8$ zu entsprechen schien und die bei 242° schmolz, daher mit Betonicin identisch sein konnte. Ein Vergleich mit einem vom Verfasser zur Verfügung gestellten Betonicin-Präparat zeigte aber die Ungleichheit. Marasmin, aus dem höheren Pilz *Marasmius Scorodonius* isoliert, ist sublimierbar, gibt keine charakteristischen Farben- oder Fällungsreaktionen.

Von pathogenen Bakterien sind alkaloidartige Verbindungen als Ursache ihrer toxischen Eigenschaften nicht bekannt geworden.

1) Eine eingehende Beschreibung der Pilzgifte nach der systematischen Stellung ihrer Träger mit sorgfältigen Literaturhinweisen bis zum Jahre 1923 siehe bei Edw. St. Faust in Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. 2. II. S. 1677 (1924).

2) Dass Muscarin mit dem sogenannten Betainaldehyd nichts zu tun habe, bestätigten neuerdings B. Guth, Monatsh. f. Chem. 45. 631 (1925), R. Voet, Bull. Soc. chim. France (4) 45. 1016 (1929). — Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 36. 205 (1929). — Über das muscarinähnliche Gift von *Amanita pantherina* s. L. Tocco-Tocco, ebd. 33. 373 (1927). — Über das Blutgift von *Amanita mappa* s. E. L. Backman, Scand. Arch. f. Physiol. 46. 307 (1925).

3) Siehe G. Trier, Chemie d. Pflanzenstoffe. 1924, S. 284, 286.

4) M. Bamberger u. A. Landsiedl, Monatsh. f. Chem. 32. 641 (1911).

5) E. Kehrer, Mediz. Klin. 1908, S. 841.

6) R. Kobert, Jahresb. d. Pharmakognosie 1886, S. 500.

7) S. Sokolov, Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 52. 672 (1930).

8) N. Fröschl u. J. Zellner, Monatsh. f. Chem. 50. 201 (1928).

2. Algen — Algae

Den Algen eigentümliche Basen sind bisher nicht beschrieben worden. Verbreitet auftretende einfachere alkaloidähnliche Verbindungen dürften aber vorkommen. Dafür spricht der Nachweis des Stachydrins im Basengemisch von *Porphyrinia laciniata*.¹

3. Lichenes — Flechten

Unter den den Flechten eigentümlichen Inhaltsstoffen ist auch eine stickstoffreiche Verbindung, das Pikroroccellin, $C_{27}H_{29}N_3O_5$, und zwar von Stenhouse und Groves² angegeben worden. Es soll von *Roccella fuciformis* abstammen. Lange, stark bitter schmeckende Prismen aus Alkohol. F. 192—194°. Unlöslich in Wasser, schwer in heißem Alkohol, leicht in heißem Eisessig. Oxydation liefert Benzaldehyd und Benzoesäure.

4. Bryophyten — Moose

Hier sind Alkaloide bisher nicht nachgewiesen worden.

5. Pteridophyten — Farnartige Pflanzen

Gefäßkryptogame — Filicinae — Farne

Echte Alkaloide sind von Farnen nicht bekannt. Im Adlerfarn (*Pteridium aquilinum*) fand Toda³ neben 2 Basen, die nicht charakterisiert werden konnten, in reichlicher Menge Betain, daneben wenig Cholin. Dieser Farn wird in Japan viel gegessen.

Nach Arragon und Bornand (Lit. cit. S. 40) sind Farne für Pferde giftig. Ob das als Filicin bezeichnete Alkaloid eines unverfälschten Wurmfarneöls (von *Aspidium filix mas*) eine spezifische Base darstellt, wäre interessant nachzuprüfen.⁴

6. Equisetaceen — Schachtelhalme

Ein als Equisetin bezeichnetes Alkaloid wurde von Lohmann⁵ für *Equisetum palustre* angegeben.

7. Lycopodiaceen — Bärlappgewächse

Auch für die Bärlappgewächse liegen nur ältere Angaben vor. Im Jahre 1881 beschrieb Boedeker⁶ das Lycopodin, $C_{32}H_{52}N_2O_8$, aus

1) S. Toda, Journ. of Biochem. 2. 429 (1923).

2) J. Stenhouse u. C. E. Groves, Annal. d. Chem. 185. 14 (1877).

3) S. Toda, Journ. of Biochem. 2. 433 (1923).

4) Parry, Sitzungsber. Chem.-Zeitg. 1912, S. 17.

5) C. Lohmann, Journ. f. Landw. 50. 397 (1903).

6) K. Boedeker, Annal. d. Chem. 208. 363 (1881).

Lycopodium complanatum. Lange Prismen, die zwischen 114—115° schmelzen. In Wasser und Äther ziemlich löslich, sehr leicht in Alkohol, Chloroform und Benzol. Zweisäurige Base; schmeckt sehr bitter.

In einer südamerikanischen *Lycopodium*art (*L. Saururus*), dem sogenannten „Pillijau“ fand Bardet das Pillijanin genannte Alkaloid, das 1892 von Arata und Canzoneri¹ rein dargestellt wurde. Die Zusammensetzung ist $C_{15}H_{24}N_2O$; es soll ein Nicotinderivat sein. Nadelchen, F. 64—65°. Riecht coniinähnlich, wirkt abführend und brechenenerregend.

II. Phanerogamen

a) Gymnospermen

1. Coniferen — Taxin

Die Eibe, *Taxus baccata*, ein in Europa und Asien heimischer Baum, ist schon im Altertum als giftig erkannt worden, galt sogar bei den Griechen als Symbol des Todes. Die Römer nannten ihn „*Arbor mortis*“, was sich als „*Albero della morte*“ im heutigen Italienisch erhalten hat. In Deutschland galten Eibenzweige als wunderkräftig. Die Nadeln dienten wahrscheinlich als Abortivum, später auch als Digitalisersatz, in Frankreich als Antirheumatikum, in Japan als Antidiabetikum, in verschiedenen Ländern als Anthelmintikum; von dorthier rühren auch die nicht seltenen Vergiftungsfälle.

Die moderne wissenschaftliche Medizin verwendet Eibenpräparate kaum. Von den Pharmakopoen erwähnt die Eibe nur noch die österreichische. Der wirksame Bestandteil der Nadeln, die in erster Linie als Giftträger in Betracht kommen, ist das hochmolekulare Alkaloid Taxin, wie Borchers² durch den Vergleich der Wirkungen feststellte. Genauere Versuche über die physiologische Wirkung des Taxins und bemerkenswerte Ergebnisse über dessen chemische Natur sind neuerdings von E. Winterstein³ und dessen Mitarbeitern mitgeteilt worden.

Taxin wurde 1856 von Lucas zuerst aus Eibenblättern isoliert. Unter den verschiedenen späteren Autoren, die sich mit der Herstellung und Beschreibung des Alkaloids befaßten, sind besonders Hilger und Brande zu nennen, die die Zusammensetzung zu $C_{37}H_{52}NO_{10}$ ermittelten (1890). Winterstein und Jatrídes konnten als definierte Abbauprodukte Zimtsäure und Essigsäure nachweisen, als Oxydationsprodukte

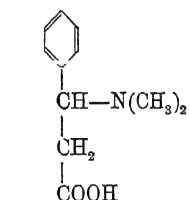
1) P. N. Arata u. F. Canzoneri, Gazz. chim. ital. 22. I. 146 (1892).

2) Borchers, Dissertat. Göttingen 1876.

3) E. Winterstein u. D. Jatrídes, Zeitschr. f. physiol. Chem. 117. 240 (1921). — E. Winterstein u. A. Guyer, ebd. 128. 175 (1923). — Dissertationen von D. Jatrídes, Zürich 1921, A. Guyer, Zürich 1922, J. Danuser, Zürich 1925, H. Schaller, Zürich 1928.

Benzoessäure, Benzamid und Oxalsäure. Der Stickstoff gehört keinem heterocyklischen System an, denn er läßt sich schon in der ersten Stufe der Methylierung abspalten, wobei der stickstofffreie Körper $C_{35}H_{44}O_{10}$ zurückbleibt. Das Taxinmolekül enthält zwei Doppelbindungen, wie das Resultat von Hydrierungsversuchen und die Addition von Bromatomen zeigte.

Bei der Säurespaltung erhielt Guyer die β -Dimethylaminohydrozimtsäure, deren Konstitution auch synthetisch sichergestellt wurde, durch Danuser, der sie aus β -Phenyljodpropionsäure und Dimethylamin erhielt, durch Schaller, der Dimethylamin an den Phenylpropionat-ester anlagerte, das Kondensationsprodukt dann hydrierte und verseifte. Daß es sich nicht um die den natürlichen Aminosäuren (Phenylalanin) näher stehende α -Säure handle, erkannten Winterstein und Guyer daran, daß die Verbindung bei der Oxydation Benzamid lieferte, der Stickstoff also an das dem Benzolkern benachbarte Kohlenstoffatom gebunden sein muß.



β -Dimethylamino-
hydrozimtsäure

Nach der oben genannten Formel von Hilger und Brande, die dem Gesetz der paaren Atomzahl wegen nicht ganz stimmen kann und die von Winterstein in $C_{37}H_{51}NO_{10}$ umgewandelt wurde¹, enthält Taxin 10 Sauerstoffatome. Von diesen sind nach Schaller 3 Atome in Form von Hydroxylgruppen vorhanden, die sich mit Diazomethan nicht methylieren lassen. Keine Methoxylgruppe. Sechs Sauerstoffatome dürften den drei Estergruppen angehören, das 10. Sauerstoffatom dürfte ätherartig gebunden sein.

Neben Zimt- und Essigsäure ist offenbar eine dritte noch nicht genügend definierte Säure in Esterbindung vorhanden. Die Untersuchungen des Taxins sind dadurch erschwert, daß, wie das Alkaloid selbst, so auch die höhermolekularen Abbauprodukte nicht kristallisierbar sind. Danuser erhielt noch beim reduzierenden Abbau mittels Zink und Salzsäure die kristallisierende Verbindung $C_{19}H_{21}NO_6$. Die gleiche basische Verbindung entsteht auch bei der Barytspaltung neben einem phenolartigen Körper. In geringer Ausbeute erhielt Schaller bei der Barytspaltung eine kristallisierende Substanz der Zusammensetzung $C_{13}H_{18}O_4$.

In japanischen Eibenblättern ist sehr wahrscheinlich das gleiche Taxin wie in europäischen enthalten. Kondo und seine Mitarbeiter²

1) Winterstein macht auf die Ähnlichkeit mit der Zusammensetzung des Veratridins, $C_{37}H_{53}NO_{11}$, aufmerksam. Die Differenz beträgt nur H_2O . Im Veratridin dürfte aber der Stickstoff anders gebunden sein.

2) H. Kondo u. U. Amano, Journ. Pharm. Soc. Japan. 1922, Nr. 490, S. 1974. — Chem. Zentralbl. 1923 I. 770. — H. Kondo u. T. Takahashi, Journ. Pharm. Soc. Japan 1925, Nr. 524, 2. — Chem. Zentralbl. 1926 I. 1204. — Nach diesen Untersuchungen soll Taxin eine esterartige Verbindung von Taxinolamin, $C_{21}H_{31}NO_5$, und Taxinsäure,

geben ihm auch die Formel $C_{37}H_{51}NO_{10}$, beschreiben die physikalischen Eigenschaften ähnlich, geben aber etwas abweichende Spaltungsreaktionen an.

Taxin kann nach Winterstein und Guyer aus frischen Blättern auch als schneeweißes Pulver erhalten werden, das erst bei 100° sintert und bei 111° vollständig schmilzt. Früher wurde es meist als gelb oder rosa gefärbtes Alkaloid erhalten, das schon gegen 82° oder 92° schmolz. Von den zahlreich hergestellten Salzen konnte keines zur Kristallisation gebracht werden. Die Einheitlichkeit der untersuchten Präparate ist daher noch unsicher. Taxin ist in Wasser kaum löslich, löslich in Alkohol und Äther, schwer in Chloroform. Europäische Präparate zeigten für $\alpha_D = +51,5^{\circ}$, japanische $+32$ bis 35° .

Mit alkoholischer Salzsäure gibt Taxin eine intensive Grünfärbung. Nach Schaller tritt diese Reaktion, die sonst recht charakteristisch wäre, nicht immer ein und verlor sich selbst bei Präparaten, die gut verschlossen und unter Lichtabschluß aufbewahrt worden waren. Konzentrierte Schwefelsäure färbt rotviolett.

Über Vergiftungen¹ durch Eiben liegen viele und widersprechende Angaben vor. Solche Vergiftungen mit oft tödlichem Ausgang kommen bei Pferden, die von den Blättern (Nadeln) gegessen haben, nicht selten vor. Tödliche Vergiftungen beim Menschen sind ebenfalls beschrieben worden und zwar bei Mädchen und Frauen, die die Nadeln oder deren Abkochungen als Abortivmittel gebrauchten. Die einladenderen roten Beeren führten bei Kindern wohl nur dann zu Vergiftungen, wenn auch der taxinhaltige Samen aufgebissen wurde. Nach wiederholten Bestätigungen enthält nämlich das Fruchtfleisch kein Taxin. Das Holz der Eibe wird als ungiftig angesehen. Es wird daher auch vielfach angewendet, was das Zurückgehen des Baumes verschuldet.

Am taxinreichsten sind jedenfalls die Nadeln der Eibe.² Der Gehalt schwankt zwischen 0,7 und 1,4% auf trockenes Material umgerechnet. Der Gehalt der Blätter männlicher und weiblicher Pflanzen³, wie auch der Jungspresse weicht nicht weit voneinander ab. Der Taxingehalt ist von der Provenienz (in der Schweiz an verschiedenen Orten gesammelte

$C_{18}H_{20}O_6$, darstellen. Diese Spaltprodukte wurden als braune amorphe Körper bei der Hydrolyse mit alkoholischem Kali erhalten. Schaller kritisierte diese Angaben; er konnte auch den Nachweis von Ameisensäure unter den Verseifungsprodukten (Kondo und Amano) nicht bestätigen.

1) Zusammenstellungen bei P. Ehrenberg u. G. v. Romberg, Landw. Versuchstation. 88. 339 (1913). — D. Jensen, Chem. Zentralbl. 1915, I, 211. — E. Winterstein u. D. Jatrides (l. c.).

2) Andere Taxusarten enthalten kein Taxin.

3) Wortley, Pharmac. Journ. 1892, S. 188, hat nur die Nadeln männlicher Bäume für giftig gehalten.

Nadeln) wenig abhängig, ebensowenig von der Jahreszeit. Die widersprechenden Angaben über die Giftigkeit der Eibennadeln sucht Jatrídes damit zu erklären, daß ältere Blätter wenig Taxin enthalten. Es wäre auch denkbar, „daß neben dem Taxin noch andere vielleicht stickstofffreie Verbindungen eine besondere Giftwirkung ausüben“. Die Giftigkeit der verschiedenen Taxusblätter wurde beim Kaninchen auch bei gleichem Taxingehalt sehr abwechselnd gefunden und viel größer als dem Alkaloidgehalt entsprach.

Eine Reihe von Autoren gaben an, daß sich die Tiere, Pferde, Wiederkäuer, Nagetiere an das Gift zu gewöhnen vermögen. Die älteren Untersuchungen sind wegen der fraglichen Reinheit der benutzten Präparate weniger zuverlässig. Eine eingehende neuere toxikologische Untersuchung¹ mit einem Taxinpräparat Wintersteins brachte folgende Resultate (cit. nach Winterstein und Guyer, l. c.):

„Die Frage nach der pharmakologischen Verwendbarkeit des Taxins muß dahin beantwortet werden, daß einer solchen die geringe therapeutische Wirkungsbreite und insbesondere die bei der Dosis *efficax* sofort in Erscheinung tretende Blutdrucksenkung entgegenstehen.

Die tödliche Dosis des Taxins, intravenös verabreicht, ist für Kaninchen etwa 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht; bei intraperitonealer Verabreichung liegt die Dosis *letalis minima* für Kaninchen zwischen 6 und 8 mg; für Meerschweinchen zwischen 10 und 20 mg; bei peroraler Verabreichung beträgt die Dosis *letalis minima* etwa 22 mg.

Die Erscheinungen, welche die Alkaloidvergiftung im Tierversuch an kleinen Tieren verursacht, zeigen eine große Übereinstimmung mit den bei großen Tieren nach Vergiftungen mit Taxusblättern beobachteten. Der Sektionsbefund ist ein negativer, das Herz wird regelmäßig in Diastole angetroffen.

Der Tod nach Taxusvergiftung ist, wie die Analyse der Wirkungsweise im Blutdruckversuch ergab, ein Herztod, nach Verabreichung der tödlichen Dosis tritt sofortiges kontinuierliches Absinken des Druckes ein mit Vergrößerung und Verlangsamung der Kontraktionen, während die Atemtätigkeit zunächst noch normal bleibt und erst zufolge der ungenügenden Blutversorgung, nach Absinken des Blutes und Unregelmäßigwerden der Herzaktion, erlischt.“

Auf den überlebenden Darm von Nagetieren und der Katze wirkte Taxin fördernd, in größeren Konzentrationen hemmend. Die tödliche Dosis konnte, wie Blutdruckversuche zeigten durch Adrenalin, Atropin, Digalen, Chlorcalcium nicht paralysiert werden.

Wie Winterstein und Guyer zeigten wird Taxin durch die Wirkung von Bakterien und Pilzen zersetzt, doch entstehen im wesent-

1) W. Pfenninger, Zeitschr. f. exp. Mediz. 29. 310 (1922).

lichen andere Spaltungsprodukte als beim chemischen Abbau. Kaninchen konnten bei oraler Verabreichung bis an die dreifache letale Dosis gewöhnt werden. Im tierischen Organismus wird Taxin abgebaut. Als Spaltungsprodukt konnte Benzoessäure nachgewiesen werden, die im Harn als Hippursäure erscheint.

Auch das hydrierte Taxin wirkt giftig, aber nicht so stark wie das unhydrierte Alkaloid.

2. Gnetaceen

Zu dieser Familie gehören die Ephedra-Arten, die die Ephedrine (s. S. 112) enthalten. Das natürliche wie das synthetische Ephedrin gehört zu den in den letzten Jahren am meisten genannten Alkaloiden, da man in diesen Verbindungen einen wertvollen Ersatz für das Adrenalin gefunden hat. Ephedrin wirkt ähnlich wie das auch konstitutiv verwandte Adrenalin, aber andauernder und kann auch oral verwendet werden. Näheres s. im Anhang.

b) Angiospermen

Monocotyledonen

1. Palmen

In ihrer Konstitution aufgeklärt sind die Areca-Alkaloide, s. S. 251. In andern Palmen sind Alkaloide nur ganz selten gefunden worden. Czapek¹ nennt noch die beiden folgenden: Aus den Fruchtkernen von *Pseudophoenix vinifera* Becc. hat Scherpenberg² eine kleine Menge eines Alkaloids abgeschieden, und nach Liebscher³ soll in den *Phytelphas*-Samen ein Alkaloid *Phytelephantin* vorkommen.

2. Gramineen

Die Gräser führen sehr wahrscheinlich keine ihnen allein charakteristische höhermolekulare echte Alkaloide. Vom Hordenin der Gerste (s. S. 124) war vorausszusehen, daß es auch in andern Pflanzen auftreten werde. Das verbreitete Betain (s. S. 74) findet sich nicht nur in Roggen, Gerste und Weizen, in denen es E. Schulze und später V. Staněk angaben, sondern auch im Hafersamen und zwar in freiem Zustand, nicht an das Lecithin gebunden.⁴

Nach den Angaben von A. Sanson⁵ sollte der Hafer eine alkaloidartige Substanz von der Zusammensetzung $C_{56}H_{21}NO_{18}$ enthalten, welcher

1) F. Czapek, *Biochemie der Pflanzen*, III, S. 247 (1921).

2) van Scherpenberg, *Chem. Weekbl.* **13**, 862 (1916).

3) G. Liebscher, *Journ. f. Landw.* **33**, 470 (1885).

4) G. Trier, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **85**, 376 (1913).

5) A. Sanson, *Compt. rend. de l'Acad.* **96**, I, 75 (1883).

die eigenartige, anregende Wirkung des Hafers auf die Nerven der Pferde zukommen sollte. Dieses, als Avenin bezeichnete Alkaloid wurde als nichtkristallisierende, feinkörnige, dunkelbraune, in Alkohol leicht lösliche Substanz beschrieben. Bei einer Nachprüfung dieser Angaben erhielt Wrampelmeyer¹ bei Anwendung von nur 1 kg Hafersamen überhaupt keine Basen. Aus 25 kg erhielt E. Schulze² auch nur sehr geringe Mengen basischer Verbindungen unter denen Cholin und Trigonellin erkannt wurden. Später hat dann St. Weiser³ das Avenin ebenfalls nicht aufzufinden vermocht, aber darauf aufmerksam gemacht, daß nicht genügend gereinigter Hafer Verunreinigungen mit andern alkaloidführenden Körnern enthalten könne, wodurch der Befund von Sanson doch verständlich gemacht werden dürfte.

Als eine wohl ebenfalls den Gräsern nicht eigentümliche, spezifische Base ist das Temulin aufzufassen. Der Taumellolch, *Lolium temulentum*, ist ein Unkraut, dessen Samen jene des Getreides verunreinigen. Es war schon den Alten bekannt, daß dieses Unkraut nicht immer dem Getreide giftige Eigenschaften erteilt. Näher bekannt wurde der Giftstoff durch Hofmeister.⁴ Er bildet eine sirupöse, stark alkalische Masse, die sich in Wasser leicht löst. Es soll ein Pyridinderivat sein und steht physiologisch dem Atropin nahe. Es dürfte vorwiegend jene Wirkungen des Taumellolchs verursachen, die sich in Schwindel, Trunkenheit, Schlafsucht äußern und bei schweren Vergiftungen vorübergehend Taubheit und Blindheit bei stark erweiterten Pupillen herbeiführen. Dem salzsauren Salz des Temulins wurde die Zusammensetzung $C_7H_{12}N_2O \cdot 2HCl$ zuerkannt.

Später konnte von Freeman⁵ und von Hannig⁶ gezeigt werden, daß der Giftstoff nur dem endophytischen Pilz angehört und daß pilzfrei gewonnene Formen von *Lolium temulentum* alkaloidfrei und ungiftig sind. Ähnliches gilt vielleicht auch für den Leinlolch, *Lolium remotum*, der beim Genuß von manchem Leinöl ähnliche Vergiftungserscheinungen wie der Taumellolch verursacht.⁷

Wenn Versuchstiere wie Kaninchen bei ausschließlicher Haferkost allmählich zugrunde gehen, so hängt dies nicht mit Giftstoffen der Gramineensamen zusammen, sondern mit der durch zu reiche Eiweißkost bedingte Acidosis. Die im Eiweißstoffwechsel freigemachte Phosphorsäure und die gebildete Schwefelsäure finden ungenügende basische Äquivalente zu ihrer Neutralisation.

1) E. Wrampelmeyer, Landw. Versuchsstat. **36**. 299 (1899).

2) E. Schulze, ebd. **46**. 47 (1896).

3) St. Weiser, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **98**. 623 (1903).

4) F. Hofmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **30**. 202 (1892).

5) Freeman, Proc. Royal Soc. **71**. 27 (1902).

6) E. Hannig, Botan. Zeitg. **65**. 25 (1907).

7) Steglich, Fühlings Landw. Zeitg. **1921**, S. 76.

3. Liliaceen

Über Colchicin und die Alkaloide von *Gloriosa superba* s. S. 138 und 149.

Alkaloide der Veratrumarten — „Veratrin“

Aus den Sabadillsamen¹ isolierte W. Meißner im Jahre 1818 (und gleichzeitig auch Pelletier mit Caventou) eine als einheitlich angesehene Base, die Veratrin genannt wurde. Später stellte sich heraus, daß das wirksame Prinzip dieser Samen nicht einheitlich sei, vielmehr aus einer Reihe von Alkaloiden bestehe, von denen drei näher charakterisiert werden konnten. Es sind dies das sogenannte „kristallisierte Veratrin“ oder Cevadin (G. Merck 1855), das „amorphe Veratrin“ oder Veratridin (Schmidt und Köppen 1876) und das Sabadillin oder Cevadillin (Couërbe 1834). Weniger gut bekannt sind noch andere Basen, wie das Sabadin von Merck, und das Veratridin Bosettis. Das Sabadinin von Merck ist mit dem Spaltprodukt des Cevadins, dem Cevin, identisch befunden worden.² Das jetzt noch im Handel erhältliche offizinelle Veratrin Merck ist nach Angabe der Firma ein Gemisch von kristallisiertem Veratrin (Cevadin) und amorphem Veratrin (Veratridin). Das Veratrin von Hoffmann - La Roche hat den gleichen Schmelzpunkt wie das Merck'sche Präparat.³

Andere Veratrum-Arten enthalten wahrscheinlich auch kleine Mengen der das sogenannte „Veratrin“ der Sabadillsamen bildenden Alkaloide, in der Hauptsache aber Alkaloide mit kleinerem Molekulargewicht, als dem „Veratrin“ entspricht. Diese Alkaloide sind auch viel weniger giftig und können als Abbauprodukte des „Veratrins“ aufgefaßt werden. Diese Alkaloide, Jervin, Rubijervin, Pseudojervin, Protoveratrin, Protoveratridin und eine unbenannte Base wurden nachgewiesen im Rhizom der weißen Nießwurz, *Veratrum album*. Die gleichen Alkaloide enthält das nahe verwandte *Veratrum Lobelianum*; *Veratrum viride* (*Veratrum americanum*, in U. S. A. offizinell) enthält allem Anscheine nach sowohl die Alkaloide von *V. album* wie Cevadin und einige dessen Nebenbasen.

Die Erforschung der Veratrum-Alkaloide ist in den letzten Jahrzehnten wenig vorwärts gekommen. Dies hängt einmal mit der Schwierigkeit der Aufgabe zusammen, da es sich um leicht veränderliche, hochmolekulare Verbindungen handelt, dann mit dem geringen therapeutischen

1) Sabadilla oder Cebadilla ist die Verkleinerungsform von *cébada* = Gerste, wegen des gerstenähnlichen Fruchtstandes aus der Sprache der Eingeborenen von den Spaniern gebildet. Die Sabadillsamen stammen von *Veratrum Sabadilla* (Synonima: *Veratrum officinalis*, *Sabadilla officinalis*, *Schoenocaulon officinale*, *Asagraea officinalis*).

2) K. Hess u. H. Mohr, Ber. d. d. chem. Ges. 52. 1984 (1919).

3) G. Klein, E. Herndlhofer und O. Tröthandl, Österr. Botan. Zeitschr. 77. 111 (1928).

Interesse, das man diesen Alkaloiden entgegenbringt. Pharmakologisch ist das „Veratrin“ eine recht interessante Substanz.

Das technische „Veratrin“ bildet eine weiße amorphe Masse mit inkonstantem Schmelzpunkt ($145-155^{\circ}$, $150-155^{\circ}$). Der Staub der gemahlenden Sabadillsamen, wie auch des Alkaloids reizt ungemein stark die Schleimhäute und die Augen, weshalb man mit dem trockenen Pulver stets mit Schutzeinrichtungen arbeiten muß.

Die Samen werden besser nicht gemahlen, sondern nur zwischen rotierenden Walzen zerquetscht, mit Soda befeuchtet und mit Äther extrahiert. Zur Entfernung von Fetten, Farbstoffen und andern mit in den Äther gegangenen Beistoffen werden zunächst mit 5prozentiger Schwefelsäure die Alkaloide dem Äther wieder entzogen, mit Entfärbungskohle behandelt und filtriert. Das Filtrat wird mit Äther überschichtet, die Alkaloide mit verdünnter Ammoniaklösung in Freiheit gesetzt, worauf sie vom Äther aufgenommen werden. Der ganze Vorgang des Aufnehmens in verdünnte Schwefelsäure, Reinigung mit Kohle, Filtration, Ausfällen, Aufnahme in Äther wird wiederholt. Aus der ätherischen Lösung scheidet sich das „Veratrin“ allmählich in Flocken aus. Man saugt ab und trocknet unter Vermeidung einer Temperatur von über 40° . Dieses Gemisch der freien Alkaloide ist das handelsübliche Produkt. Die Ausbeute beträgt 4—5 % der Sabadillsamen.¹

Cevadin, $C_{32}H_{49}NO_9$, erhielt seinen Namen von Wright und Luff², die sich eingehend mit dem Alkaloid befaßten und es vom käuflichen „Veratrin“ unterschieden.³ Es kristallisiert aus Alkohol in rhombischen Prismen mit 2 Mol. Kristallalkohol, die bei $130-140^{\circ}$ abgegeben werden. Schmilzt getrocknet bei 205° . Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, schwer in Äther. Es wurde bis vor kurzem als optisch inaktiv angesehen. Nach Macbeth und Robinson⁴ ist $[\alpha]_D^{17} = +12,5^{\circ}$ in alkoholischer Lösung.

Cevadin schmeckt sehr scharf und brennend, ist geruchlos, reizt stark zum Niesen. Sehr giftig.⁵

Cevadin ist eine ungesättigte, tertiäre Base, die weder Methoxyl- noch N-Methylgruppen enthält. Eine alkoholische Hydroxylgruppe (Monoacylderivate); liefert ein Tetrabromid. Beim Erwärmen mit alkoholischer

1) Siehe J. Schwyzer, Die Fabrikation der Alkaloide. 1927, S. 100.

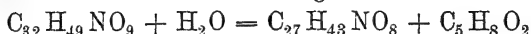
2) C. R. Wright u. A. P. Luff, Journ. chem. Soc. **33**. 338 (1878). — **35**. 387 (1879).

3) s. a. E. Schmidt u. R. Köppen, Ber. d. d. chem. Ges. **9**. 1115 (1876).

4) A. K. Macbeth u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. **121**. 1571 (1922).

5) Über den Nachweis, speziell die mikrochemischen Reaktionen siehe G. Klein und Mitarbeiter (l. c.). Da eindeutige Reaktionen auf die Sabadilla-Alkaloide weder vorlagen noch gefunden werden konnten, wurden sowohl aus Cevadin und „Veratrin“ wie aus den Samen bei geringstem Ausgangsmaterial die 4 Spaltungsprodukte Veratrumsäure, Cevin, Angelica- und Tiglinsäure gewonnen und charakterisiert. Andere Pflanzenteile außer den Samen enthalten keine oder geringe Mengen Alkaloide.

Lauge wird der Ester Cevadin gespalten in das Alkoholamin (Alkamin) Cevin und die beiden cis-trans-isomeren Säuren Angelika- und Tiglinsäure, und zwar im Sinne der Gleichung:



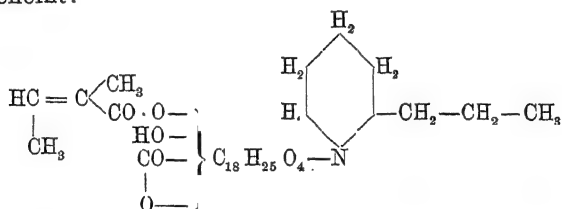
Tiglinsäure und Cevin (= Sabadinin s. oben) kommen auch frei in den Samen vor. Tiglinsäure ist schon S. 308 als Spaltungsprodukt des Meteloidins genannt worden. Den beiden stereoisomeren Säuren kommt

$$\begin{array}{ccc} \text{H}_3\text{C} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C} = \text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{H} & & \text{CH}_3 \\ & & \text{COOH} \end{array}$$

die nebenstehende Konfiguration von α -Methylcrotonsäuren zu.

Cevin, $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_8$, kristallisiert aus Wasser in Tafeln mit $3\frac{1}{2}$ Mol. H_2O , die bei 110° unter Zersetzung schmelzen. $[\alpha]_D = -17,5^\circ$ in alkoholischer Lösung. Enthält 2 alkoholische Hydroxylgruppen. Bei der trockenen Destillation von Veratrin hatte Ahrens¹ β -Picolin, beim Erhitzen mit Kalk daneben noch β -Pipecolin beobachtet. Nach Macbeth und Robinson (l. c.) liefert Cevin bei der Destillation über Natronkalk eine Base, die mit l-Coniin identisch sein dürfte. l-Coniin wurde erhalten bei der Oxydation von Cevadin und Cevin mit Salpetersäure. Es wurde nachgewiesen durch das optische Verhalten, Siedepunkt, Farbenreaktionen, Platinsalz.

Nach Macbeth und Robinson läßt sich das Cevadin-Molekül in folgender Weise auflösen, wobei der Stickstoff des Coniin-Rests die Verbindung mit dem Stamm, $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4$, vermittelt, wodurch er tertiär gebunden erscheint:



Veratridin, $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{NO}_{11}$, „amorphes Veratrin“, nicht identisch mit dem ebenfalls amorphen Veratrin des Handels, sondern ein Bestandteil desselben. F. 180° . Ziemlich löslich in Wasser. Bildet ein fast unlösliches Nitrat. Veratridin ist der Verin-Ester der Veratrumsäure. Über Veratrumsäure s. S. 128. Verin, $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_8(?)$, steht dem Cevin jedenfalls sehr nahe.

Sabadillin oder Cevadillin, nach Couërbe $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$, in Nadeln oder Blättchen kristallisierend. In heißem Wasser und Alkohol leicht

1) F. B. Ahrens, Ber. d. d. chem. Ges. **23**. 2700 (1890). — Ältere chemische Untersuchungen: M. Freund u. H. P. Schwarz, Ber. d. d. chem. Ges. **32**. 800 (1899). — M. Freund, ebd. **37**. 1946 (1904). — M. Freund, Zeitschr. f. angew. Chem. **22**. 2469 (1910). — M. Freund u. A. Schwarz, Journ. f. prakt. Chem. (2) **96**. 236 (1917). — G. B. Frankforter, Amer. Chem. Journ. **20**. 358 (1898). — G. B. Frankforter und W. Kritchevsky, Journ. Amer. Chem. Soc. **37**. 2567 (1915).

löslich, unlöslich in Äther. Mit diesem Alkaloid als identisch betrachteten Wright und Luff (l. c.) jenen amorphen Rückstand, den sie als in Äther unlöslichen Anteil bei der Reinigung des Cevadins gewannen. Sie fanden die Zusammensetzung als $C_{34}H_{53}NO_8$ und nannten das Alkaloid Cevadillin. Die Verseifung lieferte Tiglinsäure und das Alkamin Cevillin, $C_{29}H_{47}NO_7$. Die Wirkung des Alkaloids soll ähnlich, aber weit schwächer als jene der beiden vorigen sein.

Sabadin, $C_{29}H_{51}NO_8$, von Merck¹ 1890 zuerst dargestellt, bildet weiße, in Alkohol leicht, in Äther und Wasser schwer lösliche Kristalle. F. 238—240°. Bildet kristallisierende, wasserlösliche Salze.

Das Sabadinin (Cevin) ist seinerzeit von Schmidt² pharmakologisch geprüft worden. Es verhält sich ähnlich dem „Veratrin“.

Pharmakologie und therapeutische Anwendung. Die recht beträchtliche Literatur bezieht sich zum größten Teil auf das „Veratrin“. Nach Boehm besteht qualitativ und im wesentlichen auch quantitativ kein Unterschied hinsichtlich der Wirkung der amorphen Präparate und dem Cevadin.

Veratrin hat ähnliche Wirkungen wie das noch giftigere Aconitin, das ebenfalls einen Ester darstellt. Bemerkenswert ist besonders die die sensiblen Nerven treffenden Reizerscheinungen. So das heftige Niesen, die die Berührung der Nasenschleimhaut mit Veratrin zur Folge hat; am Auge Tränenfluß und Schmerzen durch die Hyperämisierung. Husten beim Einatmen, Brennen im Munde, Speichelfluß.

Veratrin wird, soweit es überhaupt noch therapeutische Verwendung findet, meist in Salbenform eingerieben. Auf der Haut erzeugt es erst ein schmerzliches Brennen, das später aber in Kältegefühl und Empfindungslosigkeit übergeht. Veratrin wird mitunter als Bestandteil von Haarmitteln verwendet, wobei offenbar die Reizung und stärkere Durchblutung der Kopfhaut den Haarwuchs stimulieren sollen. Nicht im Zusammenhang damit steht die Anwendung von Veratrinpräparaten zur Bekämpfung der Kopfläuse. Die Sabadill-Samen haben von diesem Gebrauche her auch den Namen Läusesamen. In allen Fällen ist darauf zu achten, daß nicht an verletzten Stellen der Kopfhaut das äußerst giftige Alkaloid resorbiert wird.

Veratrin gehört wie Aconitin zu den S. 37 genannten Anästhetica dolorosa. Subcutane Injektionen sind infolge Reizung sensibler Nerven sehr schmerzhaft. Später folgt aber deren Lähmung. Daher die heute noch gebräuchliche Anwendung von Veratrin salben bei Neuralgien, insbesondere des Gesichts (Trigeminusneuralgie), auch bei Ischias. Das Veratrin greift dabei wahrscheinlich nicht nur an den Nervenenden an.

1) E. Mercks Jahresber. 1890, S. 3. — s. a. Mühlstädt, Dissertat. Kiel 1892.

2) A. Schmidt, Dissert. Kiel 1892.

Nach Joteyko (1902) kann sich Veratrin, wie Froschversuche zeigten, im Gegensatz zu fast allen anderen Stoffen auch bei völligem Ausschluß der Zirkulation verbreiten und verhältnismäßig rasch große Nervenstrecken durchlaufen. Damit läßt sich erklären, daß nach örtlicher Anwendung selbst an entfernten Stellen Parästhesien auftreten.¹

Sehr energisch wirkt Veratrin auch auf das Zentralnervensystem. Bei Warmblütlern treten in erster Linie Atemstörungen auf, dann heftige Konvulsionen, die nicht auf die Muskelwirkung zurückzuführen sind, schließlich Lähmung lebenswichtiger Zentren in der Medulla.

Bei der oralen Einnahme treten Erbrechen und heftige Diarrhoen auf, die zum Teil ebenfalls zentral bedingt sein dürften. Beim Durchgang durch den Organismus wird offenbar ein Teil unverändert im Harn ausgeschieden (Prévost 1866, Masing 1868).

Die tödliche Dosis liegt für Kaninchen bei 2,5 mg Cevadin pro kg Körpergewicht; der Tod erfolgt durch Atemlähmung meist im Anschluß an einen Krampfanfall.

Die Anwendung von Veratrin als Fieber-herabsetzendes Mittel, als welches es früher bei Pneumonien und andern Infektionskrankheiten gegeben wurde, wurde ganz aufgelassen, da man fand, daß die Temperaturherabsetzung dem gleichzeitig auftretenden künstlichen Kollaps zuzuschreiben ist, der mit Verminderung der Atem- und Pulsfrequenz einsetzt. Die Wirkung des Veratrins auf die Blutzirkulation ist übrigens recht kompliziert. Es greift am Herzmuskel selbst an, stört die Reizleitung², wirkt auf die Herznerven, das Gefäßnervenzentrum. Das Resultat ist eine schwere Schädigung. Herztod kann im Zustand der Systole eintreten.

Die Verminderung der Pulszahl hängt übrigens damit zusammen, daß unter dem Einfluß des Veratrins das Herz immer träger aus der Systole in die Diastole übergeht. Dies ist aber nur ein Beispiel der allgemeinen Wirkung des Veratrins auf die quergestreiften Muskeln, deretwegen die Pharmakologie dieses Alkaloids ein allgemeines Interesse gefunden hat. Nach H. H. Meyer (l. c.) würden die Wirkungen auf die Muskeln und auch auf das Herz therapeutisch wohl verwertbar sein, „wenn nicht gleichzeitig die meist heftige Vergiftung des Zentralnerven-

1) Siehe H. H. Meyer u. R. Gottlieb, *Experim. Pharmak.* 7. Aufl. 1925, S. 530. Die ältere Literatur über die Veratrinwirkung siehe bei C. Hartung, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 66. 1 (1912). — J. Biberfeld, *Ergebn. d. Physiol.* 17. 133 (1919). — R. Böhm in Heffters *Handb. d. experim. Pharmak.* 1. 249 (1920). Besonders ausführlich die Muskelwirkung (Veratrinzuckung).

2) Bei Fröschen erfolgt völliger Herzblock; s. R. W. Walson u. H. F. Blum, *Ref. in Chem. Zentralbl.* 1929 I. 1838. — Am isolierten Froschherzen wirkt Veratrin sowohl den sympathisch (Adrenalin), wie parasymphatisch (Acetylcholin, Pilocarpin) reizenden Mitteln entgegen; s. G. Bergström, *Compt. rend. Soc. biol.* 97. 1635 (1927). — *Skand. Arch. f. Physiol.* 53. 208 (1928).

systems mit eintreten und schwere, selbst lebensgefährliche Störungen mitbringen würde.“

Die zuerst von Koelliker (1856) beobachtete Muskelwirkung zeigt sich beim Warmblütler als spastisch erschwerte Bewegungen, besonders deutlich aber am Frosche, der keine raschen Sprünge mehr auszuführen vermag, sondern mit steifen, trägen Bewegungen dahinkriecht. Die Analyse dieses Vorgangs lehrte, daß es sich hier nicht um eine Muskelstarre handelt, wie sie etwa vom Caffein her bekannt ist. Vielmehr wird hier nur die auf die Kontraktion des Muskels folgende Erschlaffung außerordentlich zeitlich in die Länge gezogen. Nach Riesser und Neuschlosz¹ dürfte das Veratrin die Durchlässigkeit der Grenzschicht so herabsetzen, daß der Austritt der Milchsäure verzögert wird. Der genügend schnelle Austritt der im arbeitenden Muskel stets neu gebildeten Milchsäure ist aber nach den herrschenden Vorstellungen für die schnelle Entquellung und damit Erschlaffung des Muskels notwendig. Diese Erscheinungen werden nur nach kleinen Dosen beobachtet; große Dosen lähmen die Muskeln, auch bei Säugetieren.

Der Angriffspunkt des Veratrins liegt im Muskel selbst², nicht in der Erregung markhaltiger Nervenfasern, wie Wibble³ annimmt.

Über die fünf früher genannten Alkaloide von *Veratrum album* ist noch folgendes zu sagen:

Jervin, $C_{26}H_{37}NO_3$, 1837 von Simon entdeckt, wurde rein erhalten von Wright und Luff (l. c.), die auch die Isolierung und Trennung der Nebenbasen beschrieben.⁴ Kristallisiert in Prismen mit 2 Mol. H_2O , schmilzt wasserfrei bei 241° . Schwer löslich in Wasser und Äther, leicht in Alkohol. Läßt sich nicht durch Verseifung zerlegen. Viel weniger giftig als Cevadin. Wirkt nicht örtlich irritierend, auch nicht Erbrechen oder Durchfall erregend. Die Zirkulation wird herabgesetzt.

Rubijervin, $C_{26}H_{43}NO_2$, Prismen, F. $240-246^\circ$, kristallisiert mit 1 Mol. H_2O . Soll ungiftig sein, ebenso wie das ebenfalls von Wright und Luff entdeckte

Pseudojervin, $C_{29}H_{43}NO_7$, hexagonale Tafeln. F. 304° .

1) O. Riesser und S. M. Neuschlosz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **93**. 179 (1922). — s. a. J. Schüller u. F. Athmer, ebd. **91**. 125 (1921). — Die ältere Literatur bei Wöbbecke, Dissertat. Göttingen 1913. — Über die Veratrinwirkung s. a. H. Rhode, Zeitschr. f. ges. exp. Mediz. **56**. 398 (1927). — Y. Kodera u. E. Th. Brücke, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **220**. 274 (1928).

2) G. Russo, Arch. di scienci biol. **9**. 78 (1926). — s. a. A. Querido, Arch. Neerl. Physiol. **12**. 28 (1927). — Koninkl. Akad. Wetensch. Amsterdam **35**. 1053, 1058 (1926). — **36**. 658 (1927). — J. Fontes, Journ. Physiol. Path. gen. **23**. 292 (1926).

3) Ch. L. Wibble, Journ. Gen. Physiol. **6**. 615 (1924).

4) Näheres siehe Salzberger, Arch. d. Pharm. **228**. 462 (1890). — Bestimmung des Alkaloidgehalts s. G. Bredemann, Apoth.-Zeitg. **21**. 41 (1906).

Protoveratrin, $C_{32}H_{51}NO_{11}$, von Salzberger 1890 entdeckt. Vierseitige Plättchen aus Alkohol. F. 245—250°. In Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Ziemlich löslich in Chloroform und heißem absolutem Alkohol. Die Lösungen reagieren alkalisch; sie sind geschmacklos, erzeugen aber auf der Schleimhaut das Gefühl der „Vertaubung“.

Das Protoveratrin ist der eigentliche Giftstoff der weißen Nießwurz. Schon die kleinsten Mengen reizen stark zum Niesen. Schon 0,5 mg, subcutan injiziert töten Kaninchen. Außerordentlich giftig für das Herz. Im allgemeinen noch toxischer als Cevadin. Infolge Kontraktion der peripheren Gefäße erzeugt es Blutdrucksteigerung. Näheres siehe bei Boehm¹, Waller², Mac Naughton³, Hanzlik und Eds.⁴

Protoveratridin, $C_{26}H_{45}NO_8$, ebenfalls von Salzberger isoliert, ist wahrscheinlich im Rhizom nicht als solches vorhanden, sondern entsteht erst aus dem Protoveratrin bei der Einwirkung von Baryt während der Gewinnung. Bildet vierseitige Täfelchen. F. 265°. In den meisten Lösungsmitteln schwer löslich. Es schmeckt im Gegensatz zum Protoveratrin sehr bitter, ist aber ungiftig, reizt auch nicht zum Niesen.

Zygadenin, $C_{39}H_{63}NO_{10}$, ist ein dem Cevadin nahestehendes Alkaloid von Zygadenus intermedius. Heyl und Raidford⁵ fanden in den Blättern 0,3—0,4 %, in den Zwiebeln 0,24—0,37 %. Das Ausgangsmaterial heißt bei den Indianern „Death-camas“. Die Stammpflanze ist mit den Veratrum-Arten sehr nahe verwandt. Alkaloidartige Gifte sind in Zygadenus-Arten schon 1887 von Lloyd und 1903 von Heyl⁶ angegeben worden. Slade⁷ gab an, in den Zwiebeln von „Death-camas“ die Alkaloide Sabadin, Sabadinin und Veratralbin gefunden zu haben.

Heyl, Hepner und Loy⁸, die das Zygadenin analysierten, beschreiben es als in Nadeln kristallisierend. F. 200—201°. $[\alpha]_D = -48,2^\circ$. Die Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure, erst orangerot, dann kirschrot, ist ähnlich jener des Cevadins. Ebenso ist die physiologische Wirkung ähnlich.⁹

1) R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **71**. 259 (1912).

2) A. Waller, Compt. rend. Soc. biol. **1899**, S. 347. — Journ. of Physiol. (Proceed.) **25**. 1 (1899). — **41**. 11. (1910).

3) Mac Naughton, Quart. Journ. Exper. Phys. **7**. 131 (1913).

4) P. J. Hanzlik u. F. de Eds, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **24**. 557 (1927).

5) F. W. Heyl u. L. C. Raidford, Journ. Amer. Chem. Soc. **33**. 206 (1911).

6) G. Heyl, Süddeutsche Apoth.-Zeitg. **43**. Nr. 28 (1903).

7) H. B. Slade, Amer. Journ. Pharm. **77**. 262 (1905).

8) F. W. Heyl, F. E. Hepner und S. K. Loy, Journ. Amer. Chem. Soc. **35**. 258 (1913).

9) P. H. Mitchell u. G. Smith, Amer. Journ. Physiol. **28**. 318 (1911).

Imperialin, $C_{35}H_{59}NO_4$, wurde von Fragner¹ in der Zwiebel der Kaiserkrone (*Fritillaria imperialis*) gefunden. Kurze Nadeln, die unscharf gegen 254° schmelzen. $[\alpha]_D = -35,7^{\circ}$ in Chloroformlösung. Schwer löslich in Wasser und organischen Solventien. Schmeckt sehr bitter. Wirkt besonders auf das Herz giftig.

Die Alkaloide der in Japan und China heimischen *Fritillaria verticillata*, deren Zwiebel als Expectorans verwendet wird, sind kürzlich von Fukuda² näher untersucht worden. Eine pharmakologische Analyse eines Fritillin genannten Alkaloids dieser Zwiebeln hatte früher schon Yagi³ geliefert. Frösche werden narkotisiert und erleiden Atemstillstand. Tödliche Dosis für das Kaninchen 0,04 g pro kg subcutan. Atemlähmung, zentrale Lähmungen, Narkose, Herzstillstand.

Fukuda erhielt nach seinem Extraktions- und Isolierungsverfahren die folgenden 3 Alkaloide:

Verticin, $C_{18}H_{33}NO_2$ oder $C_{19}H_{35}NO_2$, Nadeln aus Alkohol, F. 224° , $[\alpha]_D = -10,6^{\circ}$ in Alkohol. Enthält keine Hydroxyl- und keine Dioxy-methylengruppe, aber wahrscheinlich ein Methoxyl.

Verticillin, $C_{19}H_{33}NO_2$, Kristalle, sintert bei 130° , schmilzt bei $148-150^{\circ}$, wird bei $157-159^{\circ}$ wieder fest. Bei $212-213^{\circ}$ Zersetzung.

Fritillarin, $C_{19}H_{33}NO_2$, gelbe, amorphe Masse; F. $130-131^{\circ}$.

Tulipin. Ein herzgiftartiges Alkaloid Tulipin in verschiedenen Teilen der Tulpe (*Tulipa Gesneriana*) ist schon 1886 angegeben worden. Steyn⁴ vermutet ein Alkaloid oder einen den Giftstoffen der Meerzwiebel ähnlichen Körper auch in den Zwiebeln südafrikanischer Tulpenarten, die häufig von Haustieren gefressen werden und zu Vergiftungen führen. Die wirksamen Verbindungen der Meerzwiebel, *Scilla maritima*, die eines der ältesten Heilmittel darstellt, sind stickstofffreie Glukoside, die seit einigen Jahren in reiner kristallisierter Form bekannt sind.⁵ Früher wurden, wohl irrtümlicherweise, auch basische Giftstoffe angegeben, wie Scillipikrin, Scillitoxin und selbst Veratrin. Nach neueren Untersuchungen enthält aber die rote *Scilla* ein von den Herzgiftglukosiden der weißen Meerzwiebel abweichendes Gift, das man schon verschiedentlich als Rattenvertilgungsmittel anwandte.⁶

1) K. Fragner, Ber. d. d. chem. Ges. **21**. 3284 (1888).

2) M. Fukuda, Science Rep. Tohoku Imp. Univ. (1) **18**. 323 (1929). — Chem. Zentralbl. **1930**, I. 988.

3) S. Yagi, Arch. intern. de pharm. et de thérapie **23**. 277 (1913).

4) D. G. Steyn, Ref. in Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharmak. **51**. 608 (1929).

5) A. Stoll und Suter 1922. — A. Stoll, Schweiz. med. Wochenschr. **1927**, S. 1169.

6) F. R. Winton, Journ. Pharm. and. exp. Therap. **31**. 123, 137 (1927). — J. C. Munch, J. Silver u. E. E. Horn, U. S. Dep. Agric. Techn. Bullet. Nr. 134 (1929).

4. Amaryllidaceen

Lycorin

In Amaryllidaceen sind früher eine Reihe von Alkaloiden angegeben worden, die nach neuen Befunden identisch mit dem Lycorin sein dürften, das Morishima¹ 1897 aus den Zwiebeln von *Lycoris radiata* (*Nerine japonica*) gewann. Er gab dem Alkaloid die Formel $C_{32}H_{32}N_2O_8$. Ein Alkaloid Narcitin oder Narcissin war wiederholt in Zwiebeln von *Narcissus*-Arten angegeben worden. Im Jahre 1910 isolierte Ewins² aus der Zwiebel von *Narcissus pseudonarcissus* und *N. princeps* ein Alkaloid, das er entsprechend der Namengebung seines Vorgängers (Gerrard)³ Narcissin nannte. Tutin⁴ fand dieses Narcissin neben zwei andern Alkaloiden, von denen er eines Buphanin nannte, auch in der Zwiebel von *Buphane disticha* (s. unten). Asahina und Sugii⁵ erkannten, daß das von ihnen nochmals dargestellte Lycorin der Formel $C_{16}H_{17}NO_4$ entspreche und mit Narcissin identisch sei. Der ältere Name Narcissin ist nun fallen gelassen worden, da Gorter⁶ die Alkaloide einer ganzen Anzahl von Amaryllidaceen als mit Lycorin identisch bezeichnete. Die Alkaloide von *Lycoris radiata* werden jetzt eingehender von Kondo und Tomimura⁷ studiert.

Gorter fand 0,9‰ Lycorin in frischen Knollen von *Amaryllis Belladonna* und bei *Cooperia Drummondii*, in frischen Wurzelknollen von *Cyrtanthus pallidus*, zu 0,9‰ in den Zwiebeln von *Sprekelia formosissima*. In der letzteren, die auch als *Amaryllis formosissima* bezeichnet wird, wie bei *Amaryllis Belladonna* hatte Fragner⁸ die Alkaloide Amaryllin und Bellamarin angegeben. Frische Wurzeln von *Clivia miniata* enthalten 0,3‰ Lycorin, das sich als identisch erwies mit dem von Molle⁹ beschriebenen veratrinähnlichen Alkaloid. Gorter fand Lycorin ferner in den Wurzeln von *Crinum asiaticum* (bis 1,8‰), in den Samen von *Cr. giganteum* (bis 1,5‰), in der Wurzel von *Cr. pratense* (0,9‰), in der Wurzel von *Zephyranthes Rosea*, von *Hymenocallis Littoralis*, von *Eurycles sylvestris*.

Lycorin (Narcissin), $C_{16}H_{17}NO_4$, bildet kurze, farblose Prismen. $F. 270-280^\circ$ unter Zersetzung. $[\alpha]_D = -120^\circ$. Unlöslich in Wasser,

1) K. Morishima, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**. 221 (1897).

2) A. J. Ewins, Journ. chem. Soc. **97**. 2406 (1910).

3) A. W. Gerrard, Pharm. Journ. Trans. S. 214 (1877).

4) F. Tutin, Journ. chem. Soc. **99**. 1240 (1911).

5) Y. Asahina u. Y. Sugii, Arch. de Pharm. **251**. 357 (1913).

6) K. Gorter, Bull. Jardin Bot. Buitenzorg (3) **1**. 352 (1919). — **2**. 331 (1920).

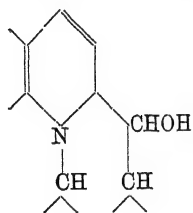
7) H. Kondo und K. Tomimura, Journ. pharm. Soc. Japan **1927**. Nr. 545, S. 82. — **48**. 36 (1928). — **49**. 76 (1929). — Chem. Zentralbl. **1927** II. 1851. — **1928** II. 157. — **1929** II. 1013.

8) K. Fragner, Ber. d. d. chem. Ges. **24**. 1498 (1891).

9) Molle, Jahresber. Pharm. **1903**, S. 27.

schwer löslich in Alkohol und Äther. Reagiert schwach alkalisch. Die Salze kristallisieren.

Gorter hat für Lycorin im Hinblick auf gewisse Analogien mit Hydrastin und einige analytische Befunde bereits eine Konstitutionsformel vorgeschlagen. Kondo und Tomimura bezweifeln aber die Angabe Gorters, daß bei der Oxydation Hydrastsäure entstehe. Lycorin widersteht auch dem Abbau nach der Hofmannschen Methode, was gegen die Annahme spricht, daß Lycorin eine Tetrahydroisochinolinbase sei. Im Gegensatz zu Gorter finden die japanischen Autoren auch keine $N \cdot CH_3$ -Gruppe, bestätigen dagegen die Anwesenheit einer Dioxy-methylengruppe. Außerdem sind zwei acetylierbare Hydroxyle vorhanden, die an einem hydrierten Kern anzunehmen sind. Der Stickstoff ist tertiär gebunden. Es wird die nebenstehende Atomgruppierung angenommen.



Lycorin dürfte das brechenenerregende Prinzip aller jener Pflanzen, in welchen Gorter es nachwies, darstellen. Es wirkt zentral lähmend. Nach Okazaki¹ dürfte das Diacetyl-Lycorin ähnlich, aber noch stärker emetisch und antipyretisch wirken.

Neben Lycorin fand seinerzeit Morishima ein zweites Alkaloid, das er Sekisanin nannte, dem er die Formel $C_{34}H_{36}N_2O_9$ gab. Es kann aus den Mutterlaugen des Lycorins gewonnen werden. Prismen, F. 207—209°. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Aceton, unlöslich in Petroläther. $[\alpha]_D = +114,6^\circ$.

Nach Kondo und Tomimura (1927) ist die Zusammensetzung $C_{16}H_{19}NO_4$. Sekisanin ist demnach isomer mit dem durch katalytische Hydrierung gewinnbaren Dihydrolycorin. Es ist wie Lycorin ein tertiäres Amin, dürfte eine $N \cdot CH_3$ - und eine O_2CH_2 -Gruppe enthalten.

Außer diesen beiden Alkaloiden fanden Kondo und Tomimura in *Lycoris radiata* noch die Basen Sekisanolin und Homolycorin. Sekisanolin, $C_{18}H_{23}NO_5$, leicht löslich in Alkohol und Chloroform, wenig in Äther, ist ein Phenol, denn von den beiden Hydroxylgruppen ist mindestens eine phenolisch. Zwei weitere Sauerstoffatome gehören einer $O_2 \cdot CH_2$ -Gruppe an, das 5. ist wahrscheinlich ätherartig gebunden. $[\alpha]_D = -60,3^\circ$. Ungesättigte, tertiäre Base, keine $N \cdot CH_3$ -Gruppe.

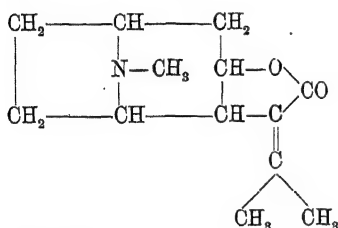
Homolycorin, $C_{19}H_{23}NO_4$, Prismen aus Wasser. F. 175°. Leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform, ziemlich leicht in Äther. $[\alpha]_D = +65^\circ$. Tertiäre Base. Ungesättigt. Von den 4 Sauerstoffatomen gehören 2 Methoxyl- und 2 nichtphenolischen Hydroxylgruppen an.

1) Y. Okazaki, Folia pharm. Jap. 4. 341 (1927). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 41. 279 (1927).

Wie oben schon bemerkt fand Tutin in der Zwiebel von *Buphane disticha* neben Lycorin noch das Alkaloid Buphanin und eine zweite Base. Letztere ist schwächer basisch und erzeugt Krämpfe. Buphanin ähnelt in der Wirkung dem Hyoscin (Scopolamin); die Hydrolyse mit alkoholischer Kalilauge liefert Buphanitin, $C_{23}H_{24}N_2O_6$. L. Lewin¹ beschrieb als wirksames Alkaloid der gleichen Pflanze, die auch *Haemanthus toxicarius* heißt, das Hämantin, $C_{18}H_{23}NO_7$. Seinen chemischen und pharmakologischen Eigenschaften nach soll es den Tropinbasen nahestehen. Bei Warmblütlern wirkt es mydriatisch. Aus dem Saft der Zwiebel bereiten die Hottentotten ein starkes Pfeilgift. Nach Tutin² dürfte im Hämantin Lewins ein Gemisch zweier Alkaloide vorliegen.

5. Dioscoreaceen

Die Knollen von *Dioscorea hirsuta*, dem javanischen „Gadoeng“, enthalten nach Boorsma³ das Alkaloid Dioscorin. Gelbgrüne Kristalle, F. 43°, bitter, Krampfgift. Nach Gorter⁴ soll dem Alkaloid, dessen Zusammensetzung der Formel $C_{18}H_{19}NO_2$ entspricht, die nebenstehende Konstitutionsformel zukommen, die es konstitutiv in die Nähe der Tropin- und Egoninderivate bringen würde. Die Verbindung ist ungesättigt, da sie Permanganat sofort entfärbt, dürfte auch ein Lacton sein. An diese Gruppen dürfte nach Gorter die pikrotoxinähnliche Krampfwirkung gebunden sein. Der Nachweis der NCH_3 -Gruppe und das Resultat der erschöpfenden Methylierung unterstützen die Annahme obiger Formel, die indessen noch nicht genügend gesichert erscheint, um das Alkaloid unter jene mit bekannter Stammsubstanz einzureihen.



6. Stemonaceen

In dieser den Liliengewächsen ebenfalls noch nahe verwandten Familie wurden Alkaloide bei *Stemona sessilifolia* und *Stemona japonica* angegeben. Das Hodorin, $C_{19}H_{31}NO_5$, wurde von Furuya⁵ aus der Wurzel von *Stemona sessilifolia* in freier Form nicht kristallisiert erhalten. Dagegen konnten kristallisierende Salze mit Chlor- und Bromwasserstoffsäure beschrieben werden.

1) L. Lewin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **68**. 333 (1912).

2) F. Tutin, ebd. **69**. 314 (1912).

3) Boorsma, Mededel. uit's Lands Plant. **13**. 68 (1894). — **31**. 141 (1899). — Schütte, Dissert. Groningen 1897.

4) K. Gorter, Annal. Jard. Bot. Buitenzorg (2) Suppl. **3**. 385 (1909). — Rec. trav. chim. Pays-Bas **30**. 161 (1911).

5) T. Furuya, Arb. a. d. pharm. Inst. Berlin **9**. 112 (1913).

Aus der Wurzel von *Stemona japonica* isolierte Suzuki schon 1921 zwei sekundäre Basen, die nun¹ wie folgt charakterisiert werden:

Stemonin, F. 140—145°; Stemonidin, $C_{17}H_{27}NO_5$, F. 116°. Enthält eine Lactongruppe, 2 Hydroxyl-, eine Methoxylgruppe, kein phenolisches Hydroxyl.

7. Orchidaceen

In dieser Pflanzenfamilie ist kein Alkaloid näher beschrieben worden. Einige Orchidaceen sollen ganz kleine Mengen unerforschter Alkaloide enthalten. Wester² hat 33 Orchideenarten auf Gerbstoffe und Alkaloide untersucht. Größere Alkaloidmengen gab er an für *Phalaenopsis amabilis*, wo schon Plugge 1897 ein für Frösche giftiges Alkaloid feststellte, kleinere Mengen für *Phalaenopsis Lüdemannia* und *Chysis bractescens*.

Dicotyledonen

1. Piperaceen

Die spezifischen Basen der Pfefferarten wurden schon beim Piperin S. 268 beschrieben. Scharfe alkaloidartige Gewürzstoffe gehören verschiedenen Pflanzenfamilien an (s. S. 159). Die bolivianische Droge „Anocaperi“ enthält neben fetten Ölen und Harzen Piperin oder ein ihm nahestehendes Alkaloid als wichtigsten Bestandteil.³

2. Loranthaceen

Hier interessieren die Inhaltsstoffe der Mistel (*Viscum album*), da Extrakte dieser Schmarotzerpflanze als blutdrucksenkende Mittel in Verwendung stehen. Wie schon S. 234 ausgeführt wurde, hat aber diese Wirkung mit einer von Leprince einmal aufgefundenen flüchtigen Base nichts zu tun. Wie neuerdings Niccolini⁴ angab, sind die wirkenden Stoffe weder Alkaloide noch Glukoside.⁵

3. Aristolochiaceen

Eine Reihe von Arten der Osterluzeigewächse (*Aristolochia*) sind seit altersher in verschiedenen Ländern als Heilmittel im Gebrauch. Sie dienen als Tonikum und galten, wie *Aristolochia serpentaria* und *A. reticulata*, als Mittel gegen Schlangenbiß (*Radix Serpentaria*, Nordamerika; seit 1663 in Europa bekannt). Ein starkes alkaloidisches Gift,

1) K. Suzuki, Journ. pharm. Soc. Japan **49**. 78. — Chem. Zentralbl. **1929**, II. 1013.

2) D. H. Wester, Pharm. Weekbl. **58**. 1438 (1921).

3) O. Keller u. F. Gottauf, Arch. d. Pharm. **267**. 373 (1929).

4) P. M. Niccolini, Arch. farmac. speriment. **43** 1 (1927).

5) Über die digitalisähnliche Wirkung von Mistelextrakten siehe H. Ebster u. A. Jarisch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **145**. 297, 312 (1929).

das bei intravenöser Injektion Blutdrucksenkung hervorruft, wurde als Aristolochin, $C_{17}H_{11}NO_7$ (?) oder $C_{32}H_{22}N_2O_{18}$ (?) beschrieben. Pohl¹ gewann es aus den Samen von *Aristolochia clematitis* und den Wurzeln von *A. rotunda*, *A. longa* und *A. argentina*. Es bildet orangerote Nadeln, F. 215° (Zers.) Es ist löslich in heißem Wasser, aber auch in Alkali.

O. Hesse² fand in *A. argentina* 3 stickstoffhaltige Säuren:

Aristinsäure, $C_{18}H_{13}NO_7$, F. 275°, gelbgrüne Nadeln.

Aristidinsäure, $C_{18}H_{13}NO_7$, F. 260°, gelbgrüne Nadeln; 1 OCH_3 -Gruppe.

Aristolsäure, $C_{15}H_{11}NO_7$, F. 260–270°, orangerote Nadeln.

Außerdem fand Hesse ein amorphes Alkaloid Aristolochin. Er hält das Aristolochin Pohls für eine Verbindung, die in die obige Reihe stickstoffhaltiger Säuren gehört, ebenso das von Chevallier³ angegebene Alkaloid von *A. serpentaria*, die Aristolochiasäure zu nennen wären.

4. Chenopodiaceen

Anabasin⁴, $C_{10}H_{16}N_2$, ist der Hauptbestandteil des Alkaloidgemisches aus der früher nicht untersuchten, sehr giftigen asiatischen Pflanze *Anabasis aphylla*. Orechow erhielt durch Extraktion der trockenen Droge mit ammoniakhaltigem Alkohol ca. 2,5 % Ausbeute an Alkaloiden. Anabasin bildet eine schwach gelbliche ölige Flüssigkeit, löslich in Wasser, mit Wasserdämpfen flüchtig. $[\alpha]_D = -47,2^\circ$. Siedet unter 15 mm Druck bei 145–146°. Gegen 200° gehen weitere Anteile über, die zwar kristallisieren, aber keinen scharfen Schmelzpunkt zeigen, somit als Gemische zu betrachten sind.

5. Aizoaceen

In 23 von 37 untersuchten Arten von *Mesembrianthemum* fanden Hartwich und Zwicky⁵, wenn auch oft nur in Spuren Alkaloide. Zwicky glaubt, da die Reaktion mit Vanadinschwefelsäure und mit Mayers Reagens in gleicher Weise ausfiel wie mit dem Mesembrin, daß die identischen Alkaloide vorliegen. Mesembrin nannte Zwicky das Alkaloid der *Channa*, einem Genußmittel der Hottentotten, das von *Mesembrianthemum expansum* und *M. tortuosum* stammte. Die Blätter sollen ca. 0,3 %, Wurzel und Axe ca. 0,8 % Alkaloid enthalten.

1) J. Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**, 282, 642 (1891).

2) O. Hesse, Arch. d. Pharm. **233**, 684 (1895). — Ber. d. d. chem. Ges. **29**, 38 (1896).

3) Chevallier, Journ. de Pharm. (2) **55**, 565.

4) A. Orechow, Compt. rend. de l'Acad. **189**, 945 (1929).

5) C. Hartwich u. E. Zwicky, Apoth.-Zeitg. **29**, 925 (1914). — E. Zwicky, Dissert. Zürich 1914.

Mesembrin, wahrscheinlich $C_{16}H_{19}NO_4$, konnte weder als solches, noch in Salzen kristallisiert erhalten werden. Leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Aceton, schwerer in Äther, noch schwerer in Petroläther und Benzol, wenig löslich in Wasser und in Alkalien. F. 86–93°.

Frösche werden durch Dosen von 0,025 und 0,05 g vollständig gelähmt. Auch Kaninchen gehen auf 0,1 g an Atemlähmung zugrunde. Nach den Versuchen von Cloetta (cit. bei Zwicky) ist die Wirkung jener des Cocains ähnlich, doch ist der lokalanästhetische Effekt gering. Kauen der Droge erzeugt schwache Anästhesie im Mund, Prickeln auf der Zunge, geringe Temperaturerhöhung, Unlustgefühl, Benommensein des Kopfs, Appetitlosigkeit. Die Beschreibungen der Reisenden über die Wirkungen bei gewohnheitsmäßigem Gebrauch lauten nicht eindeutig. Die übrigens seltene Pflanze, die auf der dünnen Hochebene (Carroo) hinter der Küste des Kaps der guten Hoffnung wächst und deren Wurzel gekaut wird, dient in der Hauptsache wohl als Narkotikum, daneben auch als Heilmittel.

Ob in der verwandten Familie der Phytolaccaceen Alkaloide vorkommen ist unsicher. Jenkins¹ fand unter anderem auch Substanzen, die Alkaloidreaktionen geben in der als Heilmittel benutzten Phytolacca.²

6. Caryophyllaceen

Ein nicht näher untersuchtes giftiges Alkaloid, Paronychin, ist von Schneegans³ für *Herniaria glabra* angegeben worden. Die wirksamen Stoffe sind aber in erster Linie wohl Saponine. Auch die Kuckucksblume, *Lychnis flos cuculi*, enthält (wie die Kornrade, *Lychnis* oder *Agrostemma Githago*) Saponine. Sie dient in Rußland als Abortivum. Nach O. Steppuhn⁴ bewirken Extrakte deutliche Steigerung der Uteruserregbarkeit. Der wirksame Bestandteil scheint ein basischer Körper zu sein, da auch eine von Saponinen befreite Tinktur aus *Lychnis flos cuculi* sich ähnlich wie *Secale*präparate zur Blutstillung und zur Involution des Uterus nach der Geburt bewährte.

7. Nymphaeaceen

Nupharin, $C_{18}H_{24}N_2O_2$, im Rhizom der gelben Seerose (*Nuphar luteum*); amorphe Masse, in den meisten Lösungsmitteln löslich. Inaktiv.⁵

1) G. L. Jenkins, Journ. amer. pharm. Assoc. 18. 573 (1929).

2) Ein Phytolaccin ist von E. Preston, Amer. Journ. Pharm. 1884, S. 567, angegeben worden für die Wurzel von *Phytolacca decandra*.

3) Schneegans, Journ. de Pharm. de l'Alsace-Lorr. 1890, S. 206.

4) O. Steppuhn, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 147. 79 (1929).

5) Grüning, Ber. d. d. chem. Ges. 16. 969 (1883). — A. Goris u. L. Crété, Bull. Scienc. Pharm. 17. 13 (1910).

8. Ranunculaceen

Zu den Ranunculaceen gehört auch *Hydrastis canadensis* (s. S. 569) und *Nigella damascena* (s. S. 107), deren Alkaloide chemisch vollkommen aufgeklärt sind.¹ Von einer ganzen Reihe alkaloidführender Pflanzen ist aber über die chemische Natur der Inhaltstoffe, die mehrfach ihrer besonderen Toxizität wegen recht bemerkenswert sind, nichts Entscheidendes bekannt, um sie bestimmten konstitutiven Gruppen anzugliedern. Das größte Interesse unter diesen Alkaloiden verdienen die

Alkaloide der Aconitum-Arten — Aconitin

Allgemeines und Vorkommen. Aconitum wurde schon im grauen Altertum gebraucht², meist aber ähnlich wie der gefleckte Schierling als Gift, sei es für Selbstmörder³, für zum Tode verurteilte oder für Mordversuche. Bei Plinius findet man die Angaben, daß Aconitum nach dem pontischen Hafen Acone benannt, daß es das am schnellsten wirkende aller Pflanzengifte sei, das zum Töten von Tigern und Panthern verwendet werde; dessen Geruch allein schon Mäuse vernichte. Es werden auch eine Reihe von Gegenmitteln genannt, wie Maulbeersaft, Knoblauchöl und die Meinung vertreten, daß Aconitum nur dann den Menschen töte, wenn es in seinem Körper nichts vorfinde, wogegen es seine verderblichen Kräfte richten könnte.⁴ In Wein gegeben mache Aconit sogar die von Skorpionen gestochenen Menschen wieder gesund. Diese Bemerkung kann als eine der wenigen Notizen, aus denen man auch heilende Anwendungen in alter Zeit abzuleiten vermag, verwertet werden.

Auf das hohe Alter der Kenntnis der Giftwirkung deutet auch die Sage, wonach die Pflanze aus dem Geifer des Höllenhundes Cerberus entstanden sei, der Gift und Galle spie, als er von Herkules ans Tageslicht geschleppt wurde. Die Griechen dürften die Giftpflanze vornehmlich zum Töten von Wölfen benutzt haben. Eine Art nannten sie Aconiton lycoctonon, den wolfstötenden Aconit. Im Mittelalter hieß dieser gelbe Eisenhut an manchen Orten auch Wolfswurz. Man darf wohl annehmen, daß der Aconit der Alten identisch mit dem blauen Eisenhut, Aconitum Napellus, gewesen sei. In den letzten Jahrzehnten sind

1) Einige Ranunculaceen enthalten auch Berberin (s. S. 576), Coptis-Arten auch das Coptisin (s. S. 592).

2) „Ob die Griechen den Gebrauch des Aconitgiftes als Pfeilgift von den Indern übernommen haben, bei denen es sehr verbreitet war, ist heute nicht mehr zu entscheiden.“ Siehe H. Fischer, Zur Geschichte der Gift- und Heilwirkung von Eisenhut und Schierling, Schweiz. med. Wochenschr. 1929, S. 949.

3) Vielleicht hat auch Aristoteles durch Selbstmord mittels Aconitin geendet. Siehe L. Lewin, Die Gifte in der Weltgeschichte. 1920. S. 125.

4) Siehe E. O. v. Lippmann, Abhandlungen und Vorträge. 1906, S. 44.

zahlreiche andere Aconitumarten auf ihre Alkaloide untersucht worden, wobei sich viele Schwierigkeiten ergaben, sowohl um die verwendeten Pflanzen genau botanisch zu fixieren, wie auch die gefundenen Alkaloide voneinander zu unterscheiden.

Die Kenntnisse der Alten über die Wirkungen des Aconits sind wohl nie ganz verloren gegangen. Es ist aber fraglich, ob sie je wieder, soweit sie den Menschen oder die großen Raubtiere betreffen, erreicht wurden. Im 13. Jahrhundert wurde die Droge in das wallisisch geschriebene Arzneibuch Meddygon Middvai aufgenommen. Später erschien sie als Bestandteil des Arzneischatzes der meisten Kulturvölker in den Pharmakopoen und ist dort meist noch erhalten, sei es in Form der Tuberi Aconiti, sei es als Tinktur oder Extrakt, trotz der geringen Indikationen, für die sich die Ärzte unserer Zeit noch für den Gebrauch dieser Droge einsetzen. Das deutsche Arzneibuch D. A. B. 6 von 1926 hat die Droge fallen gelassen, dagegen wird sie die neue schweizerische Pharmakopoe Ph. H. V (1930) beibehalten.

Eine glanzvolle, wenn auch nur kurze Blüte gewann die Aconitum-Verschreibung in den 60er Jahren des 18. Jahrhunderts, als der Wiener Arzt A. v. Stoerck Aconitum neben Schierling und andern Giftpflanzen empfahl und sich daran besonders Hoffnungen auf die Heilung von Krebskranken knüpften. Andauernde Beachtung findet Aconitum seit Aufkommen der Homöopathie von den dieser Lehre zugetanen. Sonst hat sich die Anwendung meist auf die Bekämpfung von Neuralgien beschränkt, auch hier fast nur in den angelsächsischen und romanischen Ländern und sie wird neuerdings durch ungleich harmlosere allgemeine Analgetika verdrängt.

Der wesentliche wirksame Bestandteil des medizinisch verwendeten blauen Eisenhuts ist das Aconitin. Über die Identität der Aconitine europäischen Ursprungs mit jenen japanischer Provenienz sind neuerdings auf Grund langjähriger Arbeiten Majima¹ und dessen Mitarbeiter zu abschließenden Resultaten gekommen. Die japanischen Autoren stellen die Geschichte der Aconitin-Forschung, soweit sie von ihnen untersuchte Pflanzen betrifft, wie folgt dar:

Aconitin wurde entdeckt 1820 von Peschier in den Blättern von Aconitum Napellus, 1833 isolierten es Geiger und Hesse ebenfalls aus den Blättern, dann erhielt es J. Morson aus den Wurzeln und zwar zum ersten Male in kristallisiertem Zustand.² v. Planta (1850) und

1) R. Majima, H. Sugimoto und Sh. Morio, Ber. d. d. chem. Ges. 57. 1456, 1466, 1472 (1924). — Journ. Pharm. et de Chim. (8), 3. 256 (1926). — R. Majima und H. Sugimoto, Ber. d. d. chem. Ges. 58. 2047 (1925). — R. Majima u. Morio, Annal. d. Chem. 476. 171, 181, 194, 203 (1929).

2) Nach E. Merck, Jahresber. 1915, S. 3, ist es nicht mehr festzustellen, ob Peschier, sowie Pallas und Brandes, die ebenfalls als erste Hersteller von Aco-

Duquesnel (1871) gaben Bruttoformeln der Zusammensetzung an; der heute als richtig angenommenen Formel näherte sich Wright, dessen Untersuchungen (seit 1877) wesentliche Fortschritte brachten. Er führte den Nachweis, daß bei der hydrolytischen Spaltung Benzoesäure und Aconin entstehe. Vervollkommenet wurden diese Untersuchungen durch den Nachweis der Bildung von Essigsäure bei der hydrolytischen, wie thermischen Spaltung unter gleichzeitiger Bildung von Benzacotin bzw. Pyracotin. (Dunstan und Mitarbeiter, seit 1891).

Freund und Beck gaben 1894 die Formel $C_{34}H_{47}NO_{11}$ an. Sie wurde 1906 von H. Schulze und 1924 von Majima bestätigt. Alkaloide aus japanischen Aconitknollen wurden zuerst von Paul und Kingzett (1877) untersucht, dann von Wright und Luff (1877). Dunstan und Read (1900) gaben dem Aconitin aus japanischen Knollen die Formel $C_{34}H_{49}NO_{11}$. Eine Anzahl Forscher (Mandelin 1885, Lubbe 1885, Freund und Beck 1894) hielten das sogenannte Japaconitin aus den japanischen Pflanzen für identisch mit dem Aconitin, ohne indessen dies beweisen zu können. Makoshi (1909), H. Schulze (1913) fanden die beiden Alkaloide in ihren analytischen Eigenschaften, nicht aber in den physikalischen so ähnlich, um sie als identisch bezeichnen zu können. Sie wurden daher als Isomere betrachtet.

Majima fand in 10 japanischen Aconitumarten zunächst kein Alkaloid, das mit den früher beschriebenen übereinstimmte. Die Präparate erwiesen sich als nicht einheitlich und konnten getrennt werden in die als Japaconitin A, A_1 , A_2 , B, B_1 , C und C_1 bezeichneten Basen. Außerdem wurde das Jesaconitin beschrieben. Die gleichen Alkaloide fanden sich auch in Pflanzen der Mandschurei, Koreas und Chinas. Diese Alkaloide A bis C schienen 3 Gruppen anzugehören, und eingehende Untersuchungen ließen erkennen, daß es sich tatsächlich nur um 3 voneinander verschiedene Alkaloide handle, da zunächst die Alkaloide Japaconitin A und A_2 mit Aconitin des europäischen Aconitum Napellus sich identisch erwiesen; Japaconitin A_1 und B sind untereinander identisch, aber vom Aconitin verschieden. Dieses Alkaloid wurde nun Mesaconitin genannt, und dürfte als nächst niederes Homologe der Formel $C_{33}H_{45}NO_{11}$ aufzufassen sein. Die Japaconitine B_1 , C und C_1 endlich, ebenfalls untereinander identisch, wurden als Hypaconitin bezeichnet. Die Formel dürfte $C_{33}H_{45}NO_{10}$ entsprechen.

Nun hat aber Majima mit seinen Mitarbeitern diese Alkaloide auch in europäischen Handelsprodukten (Merck) nachzuweisen vermocht. „Es wurde dadurch festgestellt, daß die Alkaloide aus Aconitum Napellus neben Aconitin hauptsächlich Mesaconitin und Hypaconitin enthalten

nitin genannt werden, Präparate in Händen hatten, die den Namen Aconitin verdienen. Im kristallisierten Zustand soll erst Groves im Jahre 1862 das Alkaloid erhalten haben.

und deshalb auch in die gleiche Kategorie mit den zumeist im Orient gefundenen Aconitumalkaloiden zu stellen sind.“

„Die Nichtübereinstimmung der Eigenschaften der Aconitine bei den verschiedenen Forschern beruht offenbar schon auf der durch die verschiedenen Pflanzenarten¹ hervorgebrachten Ungleichheit des Basengemisches. Dazu kommt noch die durch Bildung von Mischkristallen verursachte schwierige Reindarstellung der einzelnen Base.“ Majima und Morio veröffentlichen dann noch die von Watanabé ausgeführten kristallographischen Messungen² der 3 kristallisierenden Aconitine, Aconitin, Mesaconitin und Hypaconitin. Die beiden letzteren dürften isomorph sein. Aconitin ist kristallographisch wesentlich von ihnen verschieden. Jesaconitin ist amorph.

Im Handel ist neben dem kristallisierenden Aconitin aus Aconitum Napellus auch ein amorphes. Nach Merck besteht dieses aus den amorphen Basen der Knollen; es wird nach einem besonderen Verfahren hergestellt, welches eine annähernd gleichmäßige Zusammensetzung gewährleistet; es wirkt schwächer als das kristallisierte. Über die amorphen Basen von Aconitum Napellus geben H. Schulze und G. Berger³, die darin als neues Alkaloid das Neopellin entdeckten, die folgenden Hinweise: Zuerst berichtete Wright über eine amorphe stark bittere, aber nicht giftige Base, die als Pikroaconitin bezeichnet wurde. Die Salze kristallisierten, während von einer zweiten ebenfalls amorphen Base nicht einmal kristallisierende Salze zu gewinnen waren. Wright vermutete bereits, daß sich diese amorphen Basen erst während der Extraktion gebildet haben könnten. Nach Schulze und Berger trifft dies für das Pikroaconitin tatsächlich zu. Dieses Alkaloid ist nichts anderes als das des Essigsäurerestes beraubte Aconitin, also chemisch als Benzoyl-Aconin zu bezeichnen.

Später hat A. Jürgens (Dissertat. Dorpat 1885) zwei amorphe Nebenalkaloide beschrieben, ferner haben ähnliche Basen Dunstan und seine Mitarbeiter angegeben. Sie kamen schließlich zu dem Resultate, daß die Nebenalkaloide des Aconitins von Aconitum Napellus die folgenden seien: das Isaconitin, das mit Pikroaconitin als identisch erkannt wurde, das ebenfalls amorphe Homoisaconitin, das Aconin und eine in beträchtlicher Menge auftretende Base, die auch nur amorphe Salze bildete.

Auch das primäre Auftreten des Aconins erscheint recht fraglich. Schulze und Berger konnten diese Frage nicht prüfen, da das von ihnen untersuchte Präparat von Merckschem amorphem Aconitin durch Ausziehen (nach Abtrennung des kristallisierten Aconitins) mit Äther gewonnen wird und Aconin in Äther unlöslich ist. Das „amorphe

1) Die keineswegs leicht voneinander zu unterscheiden sind.

2) Eine ältere Messung des Aconitins s. K. Schwantke, Dissertat. Marburg 1909.

3) H. Schulze u. G. Berger, Arch. d. Pharm. **262**. 553 (1924).

Aconitin“ enthält noch ca. 3% kristallisiertes, das sich als schwer lösliches Perchlorat entfernen läßt. Aus dem nach Ausscheidung des Aconitins zurückgebliebenen wurde nun durch Ätherextraktion das Neopellin, $C_{32}H_{45}NO_8$, gewonnen. Ein ebenfalls nicht kristallisierendes Nebenalkaloid war von Dunstan und Umney¹ als Napellin bezeichnet worden.

Von einer Reihe europäischer Aconitum-Arten ist die Natur der vorkommenden Alkaloide noch strittig. Als eine neuerdings untersuchte Art sei Aconitum Stoerckianum genannt, das nach Schulze und Berger² die gleichen Alkaloide wie Aconitum Napellus enthält, nämlich Aconitin und Neopellin, und bei welchem ebenfalls das primäre Vorkommen der Spaltprodukte Pikroaconitin und Aconin nicht festzustellen war. Der oben schon genannte gelbe Eisenhut, Aconitum Lycoctonum, enthält die beiden Alkaloide Lycaconitin und Myoconin, die von Schulze und Bierling³ näher studiert wurden. Das ebenfalls vornehmlich in den europäischen Bergländern auftretende Aconitum septentrionale enthält nach Rosendahl⁴ das kristallisierende Lappaconitin und die beiden amorphen Basen Septentrionalin und Cynoconin.

Der in den Schweizer Alpen ziemlich verbreitete rispenförmige Eisenhut, Aconitum paniculatum, ist erst von Brunner⁵ näher untersucht worden. Er fand ein von Aconitin verschiedenes Alkaloid, das er Paniculatin nannte.

Goris und Métin⁶ fanden bei Aconitum anthora statt Aconitin die beiden Alkaloide Anthorin und Pseudo-Anthorin. Die Pflanze wurde auch als Gegengift gegenüber Aconitum Napellus bezeichnet und es konnte gezeigt werden, daß das Anthorin beim Meerschweinchen tatsächlich in dem Sinne vorbeugend wirkt, als vorhergehende kleine Gaben von Anthorin sonst tödliche Mengen von Aconitin vertragen lassen. Eine Bastardpflanze von Aconitum Napellus und A. anthora enthielt, wie Versuche am Meerschweinchen zeigten, ein Gemisch der Anthorine und Aconitin.

Wiederholt untersucht wurden die Alkaloide verschiedener indischer Aconitum-Arten.⁷ Ostasiatische Stämme verwenden gewisse Aco-

1) W. R. Dunstan u. J. C. Umney, Journ. chem. Soc. **61**. 385 (1892).

2) H. Schulze u. G. Berger, Arch. d. Pharm. **265**. 524 (1927). — Die Ausbeute betrug 0,48% der Wurzel.

3) H. Schulze u. E. Bierling, ebd. **251**. 8 (1913).

4) Rosendahl, Arb. Pharm. Instit. Dorpat **11**. 1 (1895). — Siehe auch H. Schulze u. F. Ulfert, Arch. d. Pharm. **260**. 230 (1922). — G. Weidemann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **95**. 166 (1922).

5) G. E. Brunner, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **60**. 357 (1922). — Dissertat. Zürich 1921.

6) A. Goris u. M. Métin, Compt. rend. de l'Acad. **180**. 968, 1132, 1282 (1925).

7) Botan. Studien von Stapf (1905) s. Th. A. Henry, The Plant Alkaloids. 2. Aufl. S. 352. — Bullet. Imper. Instit. **4**. 32 (1906). — R. N. Chopra, J. C. Gupta u. N. N. Gosh, Ind. Journ. med. Res. **15**. 873 (1928). — Th. A. Henry u. Th. M. Sharp, Journ. chem. Soc. **133**. 1105, 3094 (1928).

nitarten noch heute zur Vergiftung von Pfeilen. „Hoch oben im östlichen Teile des Himalajagebirges, etwa vom 82° östl. Länge an, in Nepal, Assam, bei den Abors, südlich bei den Katschin oder Tsching-po in Birma und bei den Stämmen am Lan-tsan-ki-ang, im äußersten Westen von Yünnan, trifft man einen solchen Gebrauch für Jagd und Kampf. Wohl sind die bei uns vorkommenden Aconitarten, wie *Aconitum Napellus* reichlich mit jenem giftigen Bestandteile, dem Aconitin versehen, von dem schon 0,2 mg schwere Vergiftungssymptome erzeugen kann. Aber in den erstgenannten Gebieten, in einer Seehöhe von 10—14 000 Fuß findet sich eine wegen der Intensität ihrer Wirkung noch mehr berüchtigte Art, *Aconitum ferox*, das „Mishmi Bish“ oder „Bikh“ der Assamesen und der Abors. Alles was diese an höchster Giftigkeit einer Substanz zuerteilen, konzentriert sich in dieser Pflanze, die deswegen „Bish“ (Virus), d. h. Gift kat exochen heißt. Und die Truppen der früheren ostindischen Kompagnie haben oft genug das Verderbliche dieses Gewächses erfahren müssen, als sie gegen die Abors zogen. Ja das Gift soll angeblich so stark sein, daß es auch für die Elefantenjagd benutzt werden kann, und ein davon getroffener Elefant nicht mehr weit laufe.“ (L. Lewin, l. c., S. 551).

Man hatte angenommen, daß das Bikh- oder Bish-Aconitin aus den Wurzeln von *Aconitum spicatum* oder *A. laciniatum* stamme. Das besonders giftige, das Aconitin noch an Giftigkeit übertreffende Alkaloid ist das Pseudaconitin, doch scheint dieses nur bei *Aconitum deinorrhizum* und *A. Balfourii* aufzutreten. Die Mischung dieser beiden ist das *Aconitum ferox*. Der Alkaloidgehalt dieses Gemisches übertrifft auch jenen der europäischen Arten (0,86 % gegen 0,5 %, s. Chopra und Mitarbeiter). Sehr alkaloidreich ist auch das indische *Aconitum chasmanthum*, dessen Alkaloide etwa die Wirksamkeit der europäischen Arten aufweisen. Ungiftig sind *Aconitum heterophyllum*, das das Alkaloid Atisin enthält und *A. palmatum* mit dem unschädlichen Alkaloid Palmatisin. Das von Henry und Sharp (l. c.) neuerdings untersuchte „Chumbi“-*Aconitum* enthält in den Wurzeln 1,1 % Alkaloide, von denen ein Viertel kristallisiert und offenbar mit dem gewöhnlichen Aconitin übereinstimmt.

Aconitin, $C_{34}H_{47}NO_{11}$, kristallisiert in kurzen rhombischen Prismen F. 204°, $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$. Fast unlöslich in Wasser, schwer in Äther und absol. Alkohol, leichter in Chloroform. Reagiert schwach alkalisch, schmeckt sehr bitter und erzeugt auf der Zunge ein charakteristisches Prickeln.

Die Salze sind linksdrehend. Sie kristallisieren gut. Farb- und Fällungsreaktionen sind wenig charakteristisch. Am besten sind die biologischen Prüfungen, so der brennende Geschmack (Zungenspitze, Vorsicht!), die Prüfung am Froschherzen nach Fühner (s. unten), die Aus-

wertung durch die tödliche Dosis am Meerschweinchen.¹ Der Alkaloidgehalt der Aconitknollen ist außerordentlich wechselnd. Kultur scheint ihn eher zu erniedrigen.² Die Knollen sind vor der Blütezeit alkaloidreicher als im Herbst. Tinkturen und Extrakte nehmen an wirksamen Alkaloiden infolge Hydrolyse ab.³ Über mikrochemischen Nachweis s. O. Tunmann.⁴ Über die Prüfungsvorschriften der Pharmakopoen und die zu bevorzugenden Methoden siehe Dichgans⁵, Brunner.⁶

Die Aconitinformel läßt sich in folgender Weise auflösen:

	Aconitin erscheint somit als ein Ester eines
$-\text{N} \cdot \text{CH}_3$	vielwertigen Alkoholamins (Alkamin) mit Essig-
$(\text{OH})_8$	säure und Benzoesäure. Das Alkamin Aconin ent-
$\text{C}_{20}\text{H}_{21} (\text{OCH}_3)_4$	hält 5 freie und 4 methylierte Hydroxylgruppen,
$-\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$	das Aconitin selbst 3 acetylierbare Hydroxyle.
$-\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$	

Die Hydrolyse des Aconitins erfolgt in 2 Stufen, indem zunächst durch Erhitzen unter Druck in wässriger Lösung die Salze erst Essigsäure verlieren unter Bildung von Benzoylaconin, das auch als Benzaconin, Pikroaconitin und Isaconitin bezeichnet wurde. In der 2. Stufe wird Benzoylaconin in Aconin und Benzoesäure gespalten.

Auf den Schmelzpunkt erhitzt verliert Aconitin ein Molekül Essigsäure und geht in Pyraconitin über, das selbst wieder hydrolytisch in Benzoesäure und Pyraconin gespalten werden kann. Analoge Umwandlungen unter Bildung dem Aconin und Pyraconin sehr ähnlicher oder mit diesen identischen Alkalaminen liefern auch die andern Aconitum-Alkaloide.⁷

Die Konstitutionserforschung der Aconitum-Alkaloide ist deshalb noch ziemlich zurückgeblieben, weil über die chemische Natur der Aconine zu wenig bekannt geworden ist. Aconin, $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_9$, gibt bei der Oxydation mit Chromsäure nach H. Schulze⁸ neben Acetaldehyd und Methylamin zwei Verbindungen, $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ und $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_9$, von welchen die erste als Alkohol, die zweite als dazu gehörige Carbonsäure gedeutet wurde. Beide enthalten noch die NCH_3 - und 3 (OCH_3) -Gruppen. Die Verbindung $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ besitzt ferner 4 (OH) -Gruppen; sie ist gegen

1) s. a. M. G. Jauregui, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **16**. 1045 (1927). — A. Malmanche u. M.-M. Janot, Bull. Scienc. pharm. **36**. 373 (1929).

2) A. Goris u. M. Métin, Bull. Scienc. pharm. **31**. 330 (1924).

3) A. Goris u. M. Métin, Compt. rend. de l'acad. **180**. 1443 (1925). — Über Stabilisierung von Aconitlösungen s. E. E. Swanson, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **13**. 1108 (1924).

4) O. Tunmann, Pflanzenmikrochemie. **1913**, S. 285. — Apoth.-Zeitg. **29**. 678 (1915).

5) Dichgans, Dissertat. Bern 1913.

6) G. E. Brunner, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **60**. 169 (1922).

7) H. Schulze u. A. Liebner, Arch. d. Pharm. **254**. 567 (1916).

8) H. Schulze, Arch. d. Pharm. **244**. 136 (1906). — **246**. 281 (1908).

Permanganat in saurer Lösung unbeständig, während Aconin selbst beständig ist.

Aconitin wird in Acetonlösung durch Permanganat zu Oxonitin oxydiert¹, dessen Zusammensetzung, ursprünglich als $C_{28}H_{29}NO_9$ angegeben (Carr), noch unsicher ist. Oxonitin enthält noch 3 (OCH_3) -Gruppen und die Säurereste. Das am Stickstoff befindliche Methyl ist aber wegoxydiert, ähnlich wie bei der Bildung von Tropigenin aus Tropin. F. = 282° (Zersetzung); $[\alpha]_D = -41$ bis $-42,7^\circ$.

Beim Erhitzen unter vermindertem Druck entsteht aus Oxonitin unter Abspaltung von einem Molekül Essigsäure Pyroxonitin, das wahrscheinlich der Formel $C_{28}H_{29}NO_8$ entspricht, woraus für Oxonitin sich $C_{25}H_{33}NO_{10}$ ergeben würde. Mit Baryt hydrolysiert geht Pyroxonitin unter Verlust von Benzoesäure in Pyroxonin, $C_{16}H_{23}NO_6$, über.

Mesaconitin ist, wie oben ausgeführt wurde, ein Begleiter des Aconitins europäischer und japanischer Aconitumarten, wahrscheinlich ein niederes Homologes, $C_{33}H_{45}NO_{11}$. F. $208-209^\circ$; $[\alpha]_D = +25,7^\circ$. Enthält 4 (OCH_3) -Gruppen, eine Methylimidgruppe. Der Abbau führt zu Benzmesaconin, Mesaconin und Pyromesaconitin. Ein zweites Pyromesaconitin- γ kristallisiert auch als freie Base und erwies sich ganz ähnlich mit dem von H. Schulze beschriebenen Pyraconitin, woraus Majima und Morio den Schluß ziehen, daß Schulze seinerzeit ein zufällig an Mesaconitin besonders reiches Ausgangsmaterial benutzt habe. Mesaconitin liefert das gleiche Oxonitin wie Aconitin.

Hypaconitin, wahrscheinlich $C_{33}H_{45}NO_{10}$, würde also um ein Sauerstoffatom ärmer wie Mesaconitin sein. Die Oxydation mit Permanganat liefert ein vom Oxonitin verschiedenes Hypoxonitin, der hydrolytische und pyrogene Abbau die Spaltungsprodukte Benzhypaconin, Hypaconin und Pyrohypaconin. F. $197,5-198,5^\circ$; $[\alpha]_D = +22,7^\circ$.

Die bromwasserstoffsäuren Salze der 3 genannten Aconitine lassen sich auch unterscheiden. Am leichtesten löst sich dasjenige des Hypaconitins; es kristallisiert aus der alkoholischen Lösung nach Zufügen von Äther. Auch das Bromid des Mesaconitins ist in Wasser sehr leicht löslich, läßt sich aber gut aus siedendem Alkohol umkristallisieren. Das Bromid des Aconitins kann man leicht aus Wasser umkristallisieren, da es in kaltem ziemlich wenig, leicht in heißem löslich ist. Auch die Gold Doppelsalze zeigen analytisch verwertbare Unterschiede.

Jesaconitin nannte Makoshi² ein Alkaloid, das er neben dem damals als Japaconitin bezeichneten in den sogenannten Kusauzukunftollen von Aconitum Fischeri fand. Er gab dem Jesaconitin die Formel $C_{40}H_{51}NO_{12}$, da es bei der Hydrolyse außer dem Aconin (identisch mit

1) Fr. H. Carr, Journ. chem. Soc. **101**. 2241 (1912). — O. L. Brady, ebd. **103**. 1821 (1913). — G. Barger u. E. Field, ebd. **107**. 231 (1915).

2) K. Makoshi, Arch. d. Pharm. **247**. 251 (1909).

jenem aus Aconitin) noch Benzoesäure und Anissäure liefern sollte. Nach Majima und Morio (l. c., 1924) stammte das von Makoshi in Deutschland untersuchte Material von *Aconitum subcuneatum* Nakai sive *Fischeri* und dürfte schon etwas verdorben gewesen sein, da das Alkaloid nicht mehr Essigsäure bei der Hydrolyse lieferte. Auch hatte Makoshi offenbar noch ein unreines Gemisch in Händen. Majima und seine Mitarbeiter fanden Jesaconitin in 2 von den vielen untersuchten *Aconitum*-Arten. Es war in diesen Fällen stets von einem Aconitin begleitet, das weder Mesaconitin noch Hypaconitin enthält. Aus diesen Arten läßt sich daher das gewöhnliche Aconitin leicht rein erhalten. In *Aconitum sachalinense* war fast nur Jesaconitin enthalten, in *A. subcuneatum* je nach dessen Ursprung 6—8 Zehntel des gesamten Alkaloidgehalts, der 0,55 bis 0,72% betrug.

Nach Majima und Morio kommt Jesaconitin die Zusammensetzung $C_{35}H_{49}NO_{12}$ zu. Es unterscheidet sich vom Aconitin nur dadurch, daß es an Stelle von Benzoesäure Anissäure, also p-Oxybenzoesäure-Methyläther, bei der Hydrolyse liefert. Jesaconitin ist somit ein Acetyl-anisoyl-aconin.

Jesaconitin gehört also konstitutiv ganz in die Gruppe der vorher erwähnten Aconit-Alkaloide, doch ist es zum Unterschied von diesen amorph und auch die Salze sind meist amorph. Doch kann man das Perchlorat und das Golddoppelsalz aus heißem Alkohol kristallisiert gewinnen. F. 128—130°. Physiologisch gleicht Jesaconitin bis auf Einzelheiten dem Aconitin und ist eher noch giftiger wie dieses.

Neopellin, das oben erwähnte amorphe Nebenalkaloid des Aconitins in *Aconitum Napellus* und *A. Stoerckianum*, dürfte auf Grund der Hydrolysenbefunde der Zusammensetzung $C_{32}H_{45}NO_8 \cdot 3 H_2O$ entsprechen. Auch die Salze kristallisieren nicht. Mit alkoholischem Kali zerfällt es in je ein Mol. Essigsäure, Benzoesäure und ein neues, amorphes Alkamin, das Neolin, $C_{23}H_{39}NO_6$, dessen Bromid kristallisiert erhalten wurde. Die Formel des Neolins läßt sich auflösen zu: $C_{19}H_{25}O \cdot (OH)_2 \cdot (OCH_3)_3 \cdot (N \cdot CH_3)$. Es ist kaum giftig, während das Neopellin eine ähnliche Toxizität wie Aconitin besitzt.

Neopellin bildet eine gelbe amorphe Masse, die unscharf bei 80° schmilzt. Leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform.

Paniculatin, $C_{29}H_{35}NO_7$, wurde aus Methylalkohol in kleinen rhombischen Prismen erhalten. Auch die optischen Eigenschaften sind von jenen des Aconitins verschieden. F. 263°.

Pseudaconitin, $C_{36}H_{51}NO_{12}$, unterscheidet sich vom Aconitin da-

$C_{19}H_{31}$	$\begin{array}{l} -N \cdot CH_3 \\ - (OH) \\ - (CHOH) \\ - (OCH_3)_4 \\ - O \cdot CO \cdot CH_3 \\ - O \cdot CO \cdot C_6H_5 \cdot (OCH_3)_2 \end{array}$	durch, daß es bei der Hydrolyse statt Benzoesäure Veratrumsäure abspaltet. Auch enthält es nur 2 freie Hydroxylgruppen. Die Formel läßt sich daher wie nebenstehend angegeben auflösen (Sharp). Es ist zuerst
----------------	---	---

von Wright und Luff rein erhalten worden (1878). Es kristallisiert in Prismen; F. 214°. Sehr schwer in Wasser löslich, leicht in Alkohol und Chloroform, schwer in Äther. $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$. Die gut kristallisierenden Salze sind linksdrehend. Das dem Benzaconin entsprechende, bei der Verseifung entstehende Veratrolypseudaconin ist wie jenes bitter, aber nicht giftig; es ist linksdrehend, kristallisiert und bildet gutkristallisierende Salze. Sharp konnte neuerdings auch das durch Erhitzen von Pseudaconitin entstehende Pyropseudaconitin kristallisiert erhalten.

Mit Chromsäure oxydiert liefert Pseudaconitin eine schwach basische Verbindung der Formel $C_{34}H_{45}NO_{11}$. Es scheint aber, daß weder der Abbau durch Chromsäure, noch durch Salpetersäure zu aussichtsreichen Aufschlüssen führen dürfte, da er nicht tief genug eingreift, bzw. lösliche, nichtkristallisierende Produkte entstehen läßt.

Atisin, $C_{22}H_{31}NO_2$, von Broughton 1873 entdeckt, in der angegebenen Zusammensetzung erkannt von Wright (1879) und Jowett.¹ Amorph; leicht löslich in organischen Solventien, schwer in Wasser. Linksdrehend. Bildet gut kristallisierende Salze. Es ist ungiftig, bzw. wirkt ähnlich wie Aconin, dem es auch insofern ähnelt, als es sich nicht verseifen läßt.

Palmatisin ist dem Atisin ähnlich, wurde aber kristallisiert erhalten.

Indaconitin, $C_{34}H_{47}NO_{10}$, von Dunstan und Andrews² 1905 aus den als „Mohri“ in Indien bekannten Wurzeln dargestellt, die nach Stapf *Aconitum chasmanthum* angehören. Die Pflanze wurde früher als Varietät des gewöhnlichen Eisenhuts *Aconitum Napellus* var. *hians* Rehb. bezeichnet.

Kristallisiert in farblosen Nadeln oder in sechsseitigen, jenen des Aconitins sehr ähnlichen Prismen. F. 202—203°; $[\alpha]_D = +18^\circ$, die Salze sind linksdrehend. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther und Chloroform.

Das bei der Verseifung von Indaconitin entstehende Alkamin ist identisch mit Pseudaconin. Vom Pseudaconitin unterscheidet sich das Indaconitin durch die Gegenwart des Benzoesäure-Restes, vom im übrigen ganz ähnlichen Aconitin dadurch, daß es nur 2 statt 3 freie Hydroxylgruppen enthält. Physiologisch wirkt es qualitativ ganz so wie Aconitin, auch die quantitativen Differenzen sind gering.³

Bikhaconitin, $C_{38}H_{51}NO_{11} \cdot H_2O$, wurde ebenfalls 1905 von Dunstan und Andrews⁴ zuerst beschrieben. Der Name scheint unrichtig gewählt, da es von *Aconitum spicatum* Stapf abstammt und nicht

1) H. A. D. Jowett, Journ. chem. Soc. **69**. 1518 (1896).

2) W. R. Dunstan u. A. E. Andrews, ebd. **87**. 1620 (1905).

3) Th. Cash u. W. R. Dunstan, Proc. Royal Soc. **76** 468 (1905).

4) W. R. Dunstan u. A. E. Andrews, Journ. chem. Soc. **87**. 1636 (1905).

vom „Bikh“ (s. S. 729), das das giftigere Pseudaconitin enthält. Nach Cash und Dunstan ist Bikhaconitin immerhin giftiger als Indaconitin, im allgemeinen aber physiologisch ganz ähnlich wirksam wie dieses und Aconitin. Diesem Verhalten entspricht die chemische Konstitution. Bikhaconitin steht nämlich im umgekehrten Verhältnis zu Aconitin und Pseudaconitin wie Indaconitin; es unterscheidet sich vom Pseudaconitin durch den Mindergehalt einer freien Hydroxylgruppe, enthält aber den Veratrumsäure-Rest wie Pseudaconitin.

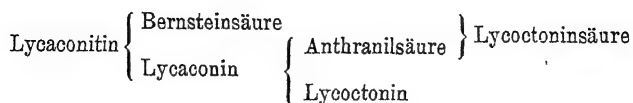
Bikhaconitin ist schwer kristallisiert zu erhalten, bildet Körner. F. 118—123° (aus Äther).¹ Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff. Zerfällt bei der Hydrolyse in Bikhaconin, Veratrumsäure und Essigsäure. $[\alpha]_D = +12^\circ$. Bildet gutkristallisierende, linksdrehende Salze.

Lycaconitin und Myoconitin. Diese beiden Alkaloide wurden 1884 von Dragendorff und Spohn beschrieben, nachdem frühere Untersucher aus den Wurzelknollen des gelben Eisenhuts, *Aconitum lycoctonum*, wohl keine einheitlichen Alkaloide isoliert hatten. Eine interessante Aufklärung über den Zusammenhang dieser Alkaloide, wie auch jener des nordischen Sturmhuts (s. unten) verdankt man H. Schulze und dessen Mitarbeitern Bierling und Ulfert (l. c.). Diese Alkaloide enthalten im Gegensatz zu den übrigen Aconitinen zwei Stickstoffatome, ohne indessen chemisch oder physiologisch deshalb sehr wesentlich vom Typus der giftigen Aconitine abzuweichen. Das 2. Stickstoffatom gehört nämlich nur einem Hydrolysenprodukt, und zwar der Anthranilsäure an. Diese Säure (s. S. 105), die auch beim Abbau der Evodia-Alkaloide (s. S. 382) erhalten wurde, ist in Form eines Säureamids an Bernsteinsäure im Lycaconitin gebunden. Von diesem Säureamid aus Anthranilsäure und Bernsteinsäure, der Lycoctoninsäure, war schon S. 150 die Rede.

Lycaconitin hat nach Schulze und Bierling die Zusammensetzung $C_{36}H_{46}N_2O_{10}$; es ist amorph und scheint auch nur amorphe Salze zu bilden. Leicht löslich in Alkohol und Chloroform; $[\alpha]_D = +42^\circ$. Durch alkoholische Kalilauge findet Spaltung in Lycoctonin, $C_{25}H_{39}NO_7 \cdot H_2O$, und Lycoctoninsäure, $C_{11}H_{11}NO_5$, statt. Durch Salzsäure wird Lycaconitin gespalten in Lycaconin, $C_{32}H_{44}N_2O_8$, und Bernsteinsäure, $C_4H_6O_4$. Lycaconin ist Anthranoyl-Lycoctonin, also selbst noch eine zusammengesetzte Verbindung, die schon von Dragendorff beschrieben wurde. Die β -Resorcyssäure von Dragendorff dürfte stark verunreinigte Bernsteinsäure gewesen sein.

Die Spaltungen des Lycaconitins lassen sich durch folgendes Schema übersichtlich darstellen:

1) Aus wässrigem Alkohol mit einem Mol. H_2O ; F. 113—116°. — Eine Beschreibung und pharmakol. Untersuchung des Bikhaconitins s. a. G. Coronedi u. A. M. Mancini, Arch. farmac. sperim. **39**. 131 (1925).



Das Lycoctonin, $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ist der den Aconinen analoge Grundkörper, entspricht in der Zusammensetzung nahezu dem Bikh-aconin, $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_7$. Lycoctonin bildet weiße Nadeln. F. 131—133°. $[\alpha]_{\text{D}} = +50^\circ$. Auch die Salze kristallisieren. Starke tertiäre Base mit 4 Methoxyl- und mindestens 2 freien Hydroxylgruppen, einem N-Methyl.

Myoactonin, $(\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10})_2$, ist das Dimere des Lycaconitins. Es ist ebenfalls amorph und etwa gleichstark rechtsdrehend. Die Hydrolyse liefert dieselben Produkte, ebenso jene eines dritten, nicht näher bezeichneten Alkaloids dieser Pflanze.¹

Aconitine von Aconitum septentrionale.

Lappaconitin, Septentrionalin und Cynoctonin sind von Rosendahl (l. c.) als Alkaloide des namentlich in subalpinen Waldgegenden von Norwegen und Schweden sehr verbreiteten nordischen Sturmhuts angegeben worden.

Lappaconitin, $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$ nach Schulze und Ulfert (l. c.), bildet aus Alkohol hexagonale Tafeln, F. 214°, rechtsdrehend. Fast unlöslich in Wasser und Äther, leicht in Chloroform. Die Salze kristallisieren nicht. Enthält 2 Methoxyl- und eine N-Methylgruppe. Mit verdünnten Säuren entsteht unter Abspaltung von Essigsäure Pikrolappaconitin. Die alkalische Hydrolyse liefert Lappaconin, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_6$, Anthranilsäure und Essigsäure. Bei der Behandlung mit kalter Natronlauge erhielt Weidemann (l. c.) neben Lappaconin, dem die Formel $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_7$ zugesprochen wurde, Acetylanthranilsäure. (Lappaconitsäure.)

Septentrionalin, $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9$ nach Weidemann, ist amorph, rechtsdrehend, F. 131°. Die Hydrolyse liefert die Base $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_7$ und die Säure $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$, die bei alkalischer Spaltung Anthranilsäure liefert. Septentrionalin dürfte 4 Methoxylgruppen aufweisen.

Cynoctonin ist seit Rosendahls Beschreibung (1896) nicht mehr untersucht worden. Rosendahl gab ihm die Formel $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_{13}$; grauweißes, amorphes Pulver, F. 137°; rechtsdrehend.

Nach Rosendahls Untersuchungen ist Lappaconitin wesentlich weniger toxisch für Warmblütler als Aconitin. Septentrionalin ist noch viel weniger giftig als Lappaconitin. Es ist sehr bitter und hinterläßt infolge der anästhesierenden Wirkung das Gefühl der „Vertaubung“. Cynoctonin ist in hohen Dosen für Frösche ein Krampfgift. Peroral

1) Über die Pharmakologie der Alkaloide von A. lycoctonum s. Jacobowsky, Dissertat. Dorpat 1884. — Salmonowitz, Dissertat. Dorpat 1884. — Hildebrandt, Arch. d. Pharm. 251. 8 (1913).

gegeben scheinen die beiden letztgenannten Alkaloide kaum toxisch zu sein.

Pharmakologie und therapeutische Anwendung des Aconitins.¹ Bei oraler Einnahme erzeugt Aconitin Brennen der Lippen und auf der Zunge, Wärmegefühl, „Ameisenlaufen“ am ganzen Körper, Prickeln an den Wangen, Kratzen in Mund und Rachen, das zu Speichelfluß und Erbrechen führt, Jucken in der Nase. Diese Wirkungen ähneln jenen des Veratrin; es handelt sich um Reizerscheinungen, denen bald eine Reaktion im Sinne der Lähmung sensibler Nerven folgt. Damit sind verbunden Kältegefühl, Abstumpfung des Geschmacksinns, Unempfindlichkeit, Parästhesien an den Extremitäten. Diese anästhesierende Wirkung ist es hauptsächlich, die man therapeutisch zu verwerten sucht.

Ähnlich ist das Verhalten der motorischen Nerven und des Zentralnervensystems; auch hier erst Erregung, dann Lähmung, daher Krämpfe der Skelettmuskulatur, dann curare-ähnliche Lähmung. Der Excitation der Zentren der Medulla folgt zentrale Herz- und Atemlähmung. Das Bewußtsein wird dabei wenig getrübt, wodurch Aconit-Vergiftungen ähnlich wie solche durch Strychnin besonders qualvoll werden. Mit dem Pseudaconitin kann das Aconitin der europäischen und japanischen Aconitumarten zu den allergiftigsten Alkaloiden gerechnet werden. Die letale Dosis für den Menschen liegt bei wenigen mg. Die maximale Dosis beträgt 0,2 mg des kristallisierten Aconitins oder 0,5 der Tinctura Aconiti. Innerlich gibt man gewöhnlich nur $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{10}$ mg Aconitin auf einmal.

Sehr eigenartig ist die Wirkung auf das Herz, die sich daher für den biologischen Nachweis des Aconitins verwerten läßt; ähnliche, aber doch unterscheidbare Erscheinungen sieht man mit Delphinin und Veratrin.¹ Am isolierten Froschherzen nach Straub lassen sich nämlich die von R. Boehm schon 1871 angegebenen 3 Stadien der Aconitinwirkung hervorrufen: 1. Beschleunigung der Herzschläge, 2. Herzkämpfe (Herzperistaltik) und 3. diastolischer Herzstillstand. Auf diese Weise lassen sich noch $\frac{1}{1000}$ mg Aconitin sicher nachweisen. Veratrin bewirkt eine andere Art „Herzperistaltik“, Delphinin zeigt diese Erscheinung nur ausnahmsweise.

1) Zusammenfassende Darstellungen: Th. Cash und W. R. Dunstan, Philos. Transact. London **190**. 239 (1898). — A. Lubbe, Dissertat. Dorpat 1890. — R. Boehm in Heffters Handb. d. exp. Pharmak. 2. I. S. 283 (1920). — Die älteren Angaben sind unzuverlässig, da ungleiche Aconitine oder Gemische verwendet wurden.

2) H. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **66**. 179 (1911). — G. Coronedi u. M. A. Mancini, Bull. d. scienze Bologna **2**. 577 (1924), berichten über 2 Vergiftungsfälle von Personen, die von einer gleichen Speise gegessen hatten. Im leichteren Falle konnte im Erbrochenen Aconitin chemisch und biologisch nachgewiesen werden. Dagegen war in den in Fäulnis übergegangenen Leichenteilen der 2. Person nicht mit Sicherheit ein Alkaloid neben den Fäulnisbasen zu ermitteln.

Beim Menschen verlangsamen kleine Dosen den Puls und machen ihn klein. Wahrscheinlich infolge zentraler Vagusreizung wird auch die Systole schwächer, die Diastole verlängert; der Blutdruck sinkt. Es kommt ferner zu Überleitungsstörungen.¹

Auf eine Erregung des parasympathischen Hemmungsapparates ist nach H. H. Meyer² auch die Beruhigung der wärmeregulierenden Zentren zurückzuführen. Die Temperaturherabsetzung bei Fieberkrankheiten durch Aconitin zu versuchen gilt wohl mit Recht als veraltet und nicht empfehlenswert; sie ist während der Grippe-(Pneumonie-)Epidemien vorübergehend wieder versucht worden. Auch bei mit Husten verbundenen Erkältungskrankheiten ist Aconitin besser zu meiden. Wenn es manche Hustenmittel heute noch enthalten, so ist wohl damit bezweckt den pharyngealen Reizhusten vermittels der lokalen anästhesierenden Wirkung auf die Nervenenden zu bekämpfen.

Aconitin scheint keinen direkten Einfluß auf den Sympathikus zu besitzen, den Parasympathikus dagegen auch an den Endigungen zu erregen (Darm, Uterus, Muskel).³

Aconitin und Aconitpräparate sind vielfach in romanischen und angelsächsischen Ländern in therapeutischer Verwendung. Auch in Deutschland wird die vermehrte Anwendung gelegentlich empfohlen. So haben Pietrkowski und Schürmeyer⁴ es zur Schmerzbekämpfung verwertet und zwar bei Entzündung seröser Häute, bei Arthritis deformans, Neuralgien und rheumatischen Schmerzen ohne anatomischen Befund. Häufiger ist die Empfehlung gegen Trigeminusneuralgie, z. B. auch zusammen mit Abführmitteln⁵, überhaupt gegen Neuralgien, auch gegen tabische Schmerzen.⁶ Eine Schwierigkeit ergibt sich dadurch, daß mit der Zeit eine gewisse Gewöhnung eintritt, man daher mit den Dosen steigern muß, andererseits doch nicht genügend Erfahrungen bestehen, um zu wissen, wie weit man hier ungestraft gehen kann. Es wird daher empfohlen bei Auftreten der ersten Intoxikationserscheinungen wie Parästhesien im Rachen, an der Zungenspitze usw. mit der Dosis herabzugehen oder das Mittel abzusetzen.

1) Aus der neueren Literatur über die Herzwirkung des Aconitins: H. Ekerfors, *Compt. rend. Soc. Biol.* **98**, 795 (1928). — **103**, 436, 441, 443 (1930). — B. Cunningham, E. Clark u. M. O. Lee, *Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm.* **50**, 464 (1929). — J. Boyd Linn, J. G. Brody u. D. Anchel, *ebd.* **51**, 372 (1929).

2) H. H. Meyer, Referat a. d. 30. Kongr. f. innere Mediz. 1913.

3) H. Ekerfors, *Compt. rend. Soc. Biol.* **98**, 797 (1928).

4) G. Pietrkowski und A. Schürmeyer, *Deutsch. med. Wochenschr.* **1929**, S. 1249.

5) A. Pilcz, *Wien. med. Wochenschr.* **1929**, Nr. 48.

6) Fr. Lyon, *Deutsch. med. Wochenschr.* **1929**, Nr. 30.

Gewöhnungserscheinungen hat man auch im Tierversuch wiederholt bemerkt, so an Kaninchen (Cash und Dunstan l. c., Hartung)¹, an Meerschweinchen.²

In der Therapie bevorzugt man vielfach die Droge gegenüber dem isolierten Hauptalkaloid. Da die Hydrolysenprodukte Benzoylaconin und Aconin gewisse antagonistische Wirkungen zeigen, ist dies vielleicht auch wissenschaftlich begründbar. Mit der Annahme einer solchen Hydrolyse ergibt sich aber wieder ein Mißtrauen gegen die sichere Dosierbarkeit der Präparate. Diese sollten daher stabilisiert und biologisch ausgewertet werden.

Benzoylaconin ist weit ungiftiger als Aconitin, immer aber noch schädigend für das Herz und die Atmung. Als Antagonist gegenüber Aconitin ist hauptsächlich das Aconin anzusehen, das stimulierend auf das Herz und curareartig auf die motorischen Nervenenden wirkt. Es hat aber nur noch etwa $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$ der toxischen Wirkung des Benzoylaconins und kann daher wie übrigens auch die andern Aconine als praktisch ungiftig gelten.

Alkaloide der Helleboreen.³ Von den Gattungen der Helleboreengruppe sind nach O. Keller bisher sicher als alkaloidführend bekannt: Aconitum, Delphinium, Nigella, Coptis, Xanthorrhiza (s. S. 576, 592); für Actaea ist es noch fraglich. Daß Helleborus selbst Alkaloide und nicht nur aktive Glukoside führt, ist erst durch die Untersuchungen Kellers bekannt geworden. „Es ist bemerkenswert, daß in der großen Familie der Ranunculaceen die Gruppe der Helleboreen zahlreiche alkaloidführende Arten aufweist, während unter den Päoniëen⁴ nur Hydrastis sich dadurch auszeichnet, die Anemonëen aber anscheinend alkaloidfrei sind.

Gruppenweise Beziehungen zwischen den verschiedenen Alkaloiden sind zweifellos vorhanden. So sind die Hauptalkaloide von Delphinium- und Aconitarten eng verwandt.“ (Keller u. Schöbel). Interessant ist es auch, daß die Gegenwart von Anthranilsäurederivaten diese Alkaloide zu verbinden scheint. Damascenin von Nigella ist ein Abkömmling der

1) C. Hartung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69. 176 (1912).

2) Maurin u. Sermet, La Presse médic. 1929, S. 241. — Neuere Tierversuche mit Aconitpräparaten s. a. J. C. Munch, G. S. Gittinger, H. H. Crosbie, R. J. Grant-ham, Journ. Amer. Pharm. Assoc. 18. 17, 986, 993 (1929).

3) O. Keller, Arch. d. Pharm. 248. 463, 468 (1910). — O. Keller u. O. Völker, ebd. 251. 207 (1913). — Th. Walz, ebd. 260. 9 (1922). — O. Keller u. Schmechel, ebd. 263. 274 (1925). — O. Keller u. W. Schöbel, ebd. 265. 238 (1927). — 266. 545 (1928). — W. Schöbel, Dissertat. Jena 1927.

4) Für die Samen von Pöonia peregrina ist von Dragendorff, Arch. d. Pharm. 214. 412 (1879) das Vorkommen sehr geringer Mengen eines Alkaloids, Peregrinin, angegeben worden; s. a. A. Hölste, Zeitschr. f. exp. Pathol. 18. 1 (1916). — Zit. bei Fr. Czapek, Bioch. d. Pflanzen. III. 319 (1921).

Anthranilsäure, die sich am Aufbau gewisser Aconitumalkaloide beteiligt und Damascenin-ähnliche Alkaloide sind von Keller, wenn auch nur in Spuren und nicht regelmäßig in einigen Delphiniumarten, wie *D. Ajacis*, *D. consolida*, gefunden worden. Keller nimmt auch Beziehungen zwischen Delphinin und Hydrastin an.

In *Helleborus niger*, der schwarzen Nieswurz, Christwurz, sind keine Alkaloide nachzuweisen. Die wirksamen Bestandteile sind die stickstofffreien Glukoside Helleborein und Helleborin. Sie sind sehr wahrscheinlich identisch mit den Glukosiden des Rhizoms von *Helleborus viridis*, das daneben aber auch Alkaloide enthält und zwar in einer Menge von etwa 0,2 %.¹ Zur Gewinnung der reinen Alkaloide eignete sich am besten das von Stoll für Ergotamin verwendete Verfahren unter Benutzung von Aluminiumsulfat. Es konnten die folgenden 4 Alkaloide voneinander getrennt werden:

Celliamin, $C_{21}H_{35}NO_2$, farblose, seidenglänzende, kleine Nadeln aus absol. Alkohol nach Zusatz von etwas Wasser. F. zwischen 127—131°. In Wasser fast unlöslich, löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol. Reagiert schwach alkalisch. Tertiäre Base. Keine Methoxygruppen; wahrscheinlich ist eine $N \cdot CH_3$ -Gruppe.

Sprintillamin, $C_{38}H_{45}NO_4$, seidenglänzende kleine Nadeln. F. = 228—229°. Löslichkeit und Farbenreaktionen ganz ähnlich wie bei Celliamin. Eine Methylgruppe am Stickstoff, keine Methoxygruppen. Tertiäre, alkalisch reagierende Base.

Sprintillin, $C_{25}H_{41}NO_3$, F. = 141—142° (sintert vorher). Hat ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften wie die vorigen.

Eine vierte, als Alkaloid „V“ bezeichnete Base entsprach der Formel $C_{25}H_{43}NO_6$, F. = 267—268°. Sehr wenig basisch.

Die Alkaloide haben nach G. Franzen einen deutlichen Einfluß auf das isolierte Froschherz. Die Systole wird erheblich verstärkt.

Von den Delphinium-Arten ist sichergestellt, daß zumindest die Samen aller daraufhin geprüften Pflanzen Alkaloide enthalten. Nach Heyl² enthalten die Wurzeln von *Delphinium bicolor*, *D. Menziesii*, *Nelsonii* und *scopulorum* var. *stachydeum* Alkaloide in Mengen von 0,27 bis 1,3 % (neben 1,18 % in den Samen bei der letztgenannten Art). Der Alkaloidgehalt scheint auch bei der gleichen Art sehr zu schwanken, ebenso die Qualität der Alkaloide je nach dem Reifezustand.

Am alkaloidreichsten fand O. Keller *Delphinium Ajacis* mit 1,43 bis 1,83 % Rohalkaloidgemisch.³ Für *D. staphisagria* wird meist 1 % an-

1) Zur Mikrochemie der Helleboreen s. a. W. Peyer, W. Liebsch u. H. Imhof, Süddeutsche Apoth.-Zeitg. 68. 545 (1928).

2) G. Heyl, Süddeutsche Apoth.-Zeitg. 1903, S. 249, 259 (s. Delphocurarin).

3) M. R. Miller, Journ. Amer. Pharm. Assoc. 12. 492 (1923), fand in dem in

gegeben, Keller fand 0,85% als Delphinin berechnet. Ebensoviel etwa enthalten die Samen von *D. elatum*, dann folgen in absteigender Reihenfolge: *D. hybridum*, *formosum*, *rhinante*, *consolida*, *chinense*. Der gewöhnliche Feldrittersporn, *Delphinium consolida*, gehört demnach zu den alkaloidärmsten Arten.

Kristallisierte Basen wurden bisher aus *D. staphisagria*, *elatum*, *Ajaxis* und *consolida* von Keller beschrieben. Bemerkenswert ist das niedere Molekulargewicht der Basen aus *D. Ajaxis*.

Bei weitem am häufigsten untersucht sind die Samen von *Delphinium staphisagria*, den sogenannten Stephanskörnern. Hier fanden schon im Jahre 1819 fast gleichzeitig Brandes und Lassaigue das Delphinin genannte Hauptalkaloid. Dieses ist mitunter seiner dem Veratrin ähnlichen Wirkung wegen auch therapeutisch versucht worden, so von Turnbull 1835, van Praag 1854, Albers 1858, u. a., und zwar bei Neuralgien, Rheumatismus, Zahnschmerzen. Es hat vielleicht gewisse Vorzüge, doch ist es ebenfalls sehr giftig und dürfte seiner toxischen Nebenwirkungen wegen in neuerer Zeit nicht mehr beachtet worden sein. Die Nebenerscheinungen betreffen hauptsächlich Speichelfluß, Erbrechen, Durchfall.

Neben dem Delphinin wurden weniger gut charakterisierte Basen beschrieben, so das Delphisin, eine weitere kristallisierende Base (O. Keller), das amorphe Delphinoidin, das Staphisagrin, das nach Kara-Stojanow¹ aus einem Gemenge amorpher Basen besteht, den von Ahrens² analysierten amorphen, in allen Lösungsmitteln fast unlöslichen Alkaloiden Staphisagroin und Staphisagroidin.

Das „Delphinin“ der älteren Autoren war ein Gemisch. Die pharmakologischen und therapeutischen Angaben dieser Zeit beziehen sich daher nicht auf das kristallisierte Alkaloid, das erst Marguis 1877 gewann. Bei der Extraktion der Stephanskörner mit Petroläther wird ein Öl erhalten, dem Keller durch Ausschütteln mit Weinsäure, Alkalisieren, Aufnahme in Äther und Chloroform eine geringe Menge Delphisin entziehen konnte. Mit weinsäurehaltigem Alkohol gaben die entölten Samen etwa $\frac{2}{3}$ ihres Alkaloidgehalts als Delphinin zu erkennen. Die Menge der beiden andern isolierten kristallisierten Basen war gering, noch geringer der Anteil an amorphen Alkaloiden. Markwood³ fand überhaupt nur Delphinin in den von ihm untersuchten *Staphisagria*-Samen.

Nevada reichlich vorkommenden *Delphinium Adersonii*, in welchem früher noch keine Alkaloide nachgewiesen waren, 1,6—1,9% Alkaloide in den oberirdischen Teilen.

1) Kara-Stojanow, Dissertat. Dorpat 1889.

2) F. B. Ahrens, Ber. d. d. chem. Ges. **32**. 1581, 1669 (1899). Staphisagroin soll der Formel $C_{40}H_{46}N_2O_7$ entsprechen, Staphisagroidin der Formel $C_{40}H_{46}N_2O_4$.

3) L. N. Markwood, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **16**. 928 (1927).

Delphinin¹, nach Walz $C_{34}H_{47}NO_9$, zersetzt sich gegen 120° ; F. $187,5^\circ$. Unlöslich in Wasser, löslich in organischen Solventien. $[\alpha]_D^{20} = +18,96^\circ$ in alkoholischer Lösung. Reagiert schwach alkalisch, schmeckt bitter und brennend. Tertiäre Base, enthält eine Benzoyl-, wenigstens eine Hydroxyl-, 4 Methoxylgruppen. Gewisse Analogien zu den Aconitinen sind vorhanden. Die Hydrolyse mit Wasser bei 150° liefert aber nur Benzoesäure, keine weitere Säure. Oxydation mit Calciumpermanganat in Acetonlösung liefert eine Verbindung $C_{28}H_{37}NO_9$, F. 214° , die bei der Hydrolyse außer Benzoesäure noch andere Säuren, darunter wahrscheinlich Essigsäure liefert. Mit Kalilauge behandelt tritt der Geruch nach Vanillin auf. Zinkstaubdestillation von Delphinin lieferte Trimethylamin und Pyridin.

Delphinin tötet Säugetiere durch Atemlähmung. Es ist auch für Herz und Kreislauf sehr toxisch.

Delphisin ist wahrscheinlich mit Delphinin isomer. F. 189° . Kristallisiert. Wirkt ganz ähnlich dem Delphinin, ist Hunden gegenüber etwa doppelt so toxisch; letale Dosis 0,7 mg pro kg Körpergewicht.

Dem amorphen Delphinoidin soll die Zusammensetzung $C_{25}H_{42}NO_4$ zukommen. L. N. Markwood² isolierte Basen von ähnlichem Molekulargewicht aus *D. consolida*³: Delsolin, $C_{25}H_{41}NO_8$, F. $207-209^\circ$, wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Chloroform; Delcosin, $C_{21}H_{33}NO_6$, F. $198-199^\circ$, schwer löslich in Wasser und Äther, leicht in Chloroform und Alkohol. Ein 3. Alkaloid konnte nicht rein dargestellt werden.

Delcosin ist identisch mit einem der 3 Alkaloide, die Keller 1910 beschrieb und als Basen A, B, C bezeichnete. Die Base A kristallisierte aus Alkohol in farblosen, dicken sechseitigen Tafeln, F. $195-197^\circ$. Reagiert stark alkalisch. Die Salze wurden nicht kristallisiert erhalten. Für Kaltblütler sehr giftig, bei subcutaner Injektion curare-ähnlicher Effekt. Warmblütler sind weniger empfindlich.

Durch die curare-artige Wirkung fiel Heyl (s. oben)⁴ das Alkaloidgemisch auf, das er aus den Samen und Wurzeln verschiedener Delphinium-Arten gewann. Er nannte das Präparat Delphocurarin. Es ist von Lohmann⁵ als Ersatzmittel für Curare in der physiologischen Technik empfohlen worden.

1) Delphinin wurde auch der Blütenfarbstoff von *D. consolida* genannt.

2) L. N. Markwood, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **13**. 696 (1924).

3) Im Kraut von *D. consolida* hatte Masing 1883 ein Alkaloid gefunden, das er Calcatrippin nannte. Die Blüten des Feldritterspornes waren früher als Flores Calcatrippae officinell; sie enthalten nach Keller (1910) keine Alkaloide.

4) Die oben genannten Delphinium-Arten sind in Californien, Colorado und Utah heimisch. Von F. W. Heyl, F. E. Hepner und S. K. Loy, Journ. Amer. Chem. Soc. **35**. 880 (1913) wurden der Alkaloidgehalt bei *D. glaucum*, *D. Geyeri* und *D. Nelsonii* in verschiedenen Pflanzenteilen bestimmt.

5) A. Lohmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **92**. 473 (1902).

Aus dem Gemisch konnte auch eine in Nadeln, F. 184—185°, kristallisierende Base der Zusammensetzung $C_{23}H_{33}NO_7$ isoliert werden.

In Delphinium Ajacis fanden Keller und Völker (l. c.) das Ajacin, $C_{15}H_{21}NO_4 + H_2O$, farblose Nadeln, F. 142—143°. In Wasser schwer, mit alkalischer Reaktion löslich. Blaue Fluoreszenz in alkoholischer Lösung. Tertiäre Base, ungesättigt. Daneben ist ein zweites Alkaloid vorhanden, Ajaconin, wahrscheinlich $C_{17}H_{29}NO_2$, farblose, durchsichtige luftbeständige Prismen, F. 162—163°. Es dürfte eine sekundäre Base sein. Enthält keine Methoxylgruppen, mindestens ein Hydroxyl. Beide Alkaloide geben schlecht kristallisierende Salze und keine charakteristischen Farbreaktionen.

Aus Delphinium elatum konnte Keller etwa $\frac{1}{3}$ der vorhandenen Alkaloide aus verdünntem Alkohol kristallisiert erhalten. Gereinigt wurden schließlich bei 218° schmelzende, einheitlich aussehende Kristalle erhalten, deren Zusammensetzung auf die Formel $C_{83}H_{51}NO_8$ schließen ließ. Der nicht kristallisierende Anteil enthält noch mindestens 2 Basen.

Zu den Helleboreen wird auch die Sumpfdotterblume, *Caltha palustris*, gezählt. Nach Arnaudon (1891) soll sie Berberin enthalten. Auch ein flüchtiges Alkaloid, das für eventuell identisch mit Nicotin gehalten wurde, ist angegeben worden. Nach O. Keller (1910) enthält das blühende Kraut zwar kleine Mengen Alkaloid, doch ist dieses nicht flüchtig.¹

Über die einfachen Chinolin- und Isochinolincarbonsäuren-Derivate, die Beattie 1908 im Kraute von *Syndesmon thalictroides* fand, ist schon S. 395 und 473 berichtet worden. In der Wurzel von *Thalictrum macrocarpum* sind von Doassans 1880 nicht näher erforschte Alkaloide angegeben worden (Thalictrin, Macrocarpin).

Ein wiederholt nachgewiesenes Alkaloid einer Ranunkelart ist schließlich das Isopyroin, dem Frankforter² die Formel $C_{28}H_{46}NO_9$ gab, nachdem schon 1872 Hartzen zwei andere Alkaloide für die Wurzel von *Isopyrum thalictroides* angegeben hatte. Kristalle. F. 160°.³

9. Berberidaceen

Über die Alkaloide von Berberis-Arten s. S. 587. Über Nandinin s. S. 584. Über die Verbreitung des Berberins bei Berberidaceen s. S. 576.

Die Richtigstellung der Zusammensetzung des Berbamins (s. S. 592) und seine neuerliche Erforschung ist seitdem durch Santos⁴ erfolgt.

1) Über die pharmakologische Wirkung von Extrakten westcanadischer *Caltha palustris* s. M. J. Ormerod u. F. D. White, Trans. Roy. Soc. Canad. **23**. 189 (1929).

2) G. B. Frankforter, Journ. Amer. Chem. Soc. **25**. 99 (1903).

3) Über mikrochemische Reaktionen der Alkaloide von *Isopyrum thalictroides* und *I. fumaroides* s. M. Mirande, Compt. rend. de l'acad. **168**. 316 (1919). — Compt. rend. Soc. Biol. **86**. 50 (1922).

4) A. C. Santos, Dissertat. Münster i. Westfal. 1929.

Berbamin, $C_{37}H_{40}N_2O_6$ oder $C_{38}H_{42}N_2O_6$, $[\alpha]_D^{15} = +108,6^\circ$ (in Chloroform), enthält 2 tertiäre N-Atome, die CH_3 -Gruppen tragen, eine freie Hydroxylgruppe, 3 OCH_3 -Gruppen. Es ist offenbar ein dem Oxyacanthin nahestehendes Tetrahydro-Isochinolinderivat.

10. Menispermaceen

Über die Alkaloide der Columbowurzel s. S. 585, der Sinomenium- und Cocculusarten s. S. 610, der Pareira-Wurzel s. S. 619.

Von einigen andern Menispermaceen ist ein Alkaloidgehalt angegeben; die Basen sind aber nicht genügend charakterisiert worden.

11. Magnoliaceen

In dieser Familie ist kein Alkaloid näher beschrieben worden. Benannt scheint nur das von Lloyd (1886) und von P. Morel und P. Totain (1912) im Tulpenbaum (*Liriodendron tulipifera*) gefundene Tulipiferin worden zu sein. Unbenannte Alkaloide bei *Magnolia Blumei* (Eijkman 1888), *Talauma*-Arten (Greshoff 1899).

12. Calycanthaceen

In dieser kleinen Familie wurde 1888 von R. Eccles zuerst das Calycanthin der Samen von *Calycanthus floridus* angegeben. Es wurde von Gordin¹ und neuerdings von Späth und Stroh² näher untersucht. Es wird begleitet von Isocalycanthin (Gordin 1909), das schon von Wiley³ beschrieben worden war. Die Alkaloide treten auch in den Samen von *C. glaucus* auf. Manske⁴ isolierte ein mit Calycanthin identisches Alkaloid auch aus dem in Asien heimischen Strauch *Meratia praecox*. In den *Calycanthus*-Samen sind 2—4% Alkaloide vorhanden.

Calycanthin sollte nach Gordin der Formel $C_{11}H_{14}N_2 + \frac{1}{2}H_2O$ entsprechen. Späth und Stroh vermuteten daher einen Zusammenhang mit den 4-Carbolinen, die von W. H. Perkin jun. und dessen Mitarbeitern als Grundkörper der Harmala-Alkaloide erkannt wurden (s. S. 377). Beim Behandeln mit Jodmethyl sollte Calycanthin nach Gordin unter Austritt von Ammoniak und Aufnahme von Sauerstoff aus der Luft in die Verbindung $C_{24}H_{28}N_3OJ + H_2O$ übergehen. Späth und Stroh erkannten indessen, daß dem Calycanthin die Zusammensetzung $C_{22}H_{28}N_4$ zukomme. Es kristallisiert mit einem Mol. H_2O in rhomb. Doppelpyramiden. F. 245° (wasserfrei). Schwer löslich in Wasser, leicht in Äther.

1) H. M. Gordin, Journ. Amer. Chem. Soc. 27. 144, 1418 (1905). 31. 1305 (1909). — 33. 1626 (1911).

2) E. Späth u. W. Stroh, Ber. d. d. chem. Ges. 58. 2131 (1925).

3) H. W. Wiley, Amer. Chem. Journ. 11. 557 (1890).

4) R. H. F. Manske, Journ. Amer. Chem. Soc. 51. 1836 (1929).

und Chloroform. Reagiert schwach alkalisch, schmeckt bitter. Ungewöhnlich stark rechtsdrehend, $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +684,3^{\circ}$. Bildet gut kristallisierende Salze. Von den Stickstoffatomen sind wahrscheinlich 2 tertiär und 2 sekundär.

Isocalycanthin bildet dicke Prismen, die wasserfrei bei 235 bis 236° schmelzen. Sehr schwer löslich in Wasser, wenig in Äther, löslich in Alkohol, Pyridin und Aceton. Die Alkaloide gleichen sich chemisch wie physiologisch. Sie sind sehr toxisch. Beim Frosch erzeugen 10 mg nach einiger Zeit strychninähnliche Krämpfe. Letale Dosis 20 mg pro kg Kaninchen. Tod durch Atemlähmung.¹

13. Anonaceen

Eine ganze Anzahl Gattungen dieser Familie, die meist tropische Bäume umfaßt, sind als alkaloidhaltig angegeben worden (Lloyd 1887), doch sind die wenigsten näher untersucht.

Der peruanische Zimtapfelbaum, *Anona squamosa*, mit eßbaren Früchten, enthält nach Trimurti² in den Blättern und Samen, die auch medizinisch und als Insektenvertilgungsmittel verwendet werden, eine mit Wasser extrahierbare Base, die als weißes Pulver gewonnen wurde. Ein nicht näher beschriebenes Alkaloid auch in den Samen von *Anona triloba* oder *Asimina triloba* („Asiminin“). Ein kristallisierendes, schwach giftiges Alkaloid in der Rinde von *Popowia pisocarpa*. *Xylopia*-Arten sollen Berberin führen. In den Blättern von *Alphonsea ventricosa* das Alkaloid Alphonsein zu $0,5\%$.

Schon früher als alkaloidführend bezeichnet war auch die Rinde von *Artabotrys suaveolens*. Dies wurde neuerdings von Maranon³ bestätigt, der daraus das Alkaloid Artabotrin, $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{NO}_6$, isolierte. Kristallisiert aus Äther in Würfeln, aus Chloroform in Nadeln. F. 187° . Unlöslich in Wasser, leicht in Chloroform, auch in Alkohol, Äther, Aceton. Schmeckt schwach bitter. Einige mg erzeugen bei Kaninchen Atemnot, Krämpfe, Mydriasis.

14. Lauraceen

Laurotetanin s. S. 608.

Über die nicht näher bekannten Alkaloide der Rinde von *Nectandra Rodioei* (Bebeerubaum, Greenheartholz), die als Bebeerin, Nectandrin, Pelosin, Sepeerin bezeichnet wurden. s. S. 620. Die jetzt eingehender untersuchten Alkaloide der Bebeerin-Gruppe sind jene der Menispermacee *Chondodendron tomentosum* (echte Pareira).

1) A. Cushny, Arch. intern. de pharmac. et de therap. **15**. 487. — Über die Wirkung von Isocalycanthin s. H. Guigan u. C. v. Hess, Journ. of Physiol. and exp. Thérap. **3**. 441.

2) N. Trimurti, Journ. Indian. Inst. Science **7**. 232 (1924).

3) J. M. Maranon, Philipp. Journ. Science **38**. 259 (1929).

Nach Seil¹ enthält die echte Cotorinde von *Nectandra Coto* zu 0,6 bzw. 0,78 % die Alkaloide Parostemenin und Parostemin. Weiter wurden angegeben: Ein giftiges Alkaloid soll vorkommen in den Rinden von *Cryptocarya australis* (Bancroft 1887), *Hernandia sonora* (0,2 %), *Cyrocarpus asiaticus*.² Ein Herzgift, vielleicht dem Laurotetanin nahestehend, auch in den javanischen *Dehaasia squarrosa* und *D. firma*, bei *Illigera pulchra* u. a.³ Nach Aston⁴ enthält die Rinde der *Pukatea* (*Laurelia Novae-Zelandiae*) 3 Alkaloide: Laurepukin, $C_{16}H_{19}NO_3$, amorph; Laurelin, $C_{19}H_{21}NO_3$, amorph; Pukatein, $C_{17}H_{17}NO_3$, Kristalle, F. 200°, linksdrehend. Schwache Base. Bildet Alkalisalze. Es ist in Wasser unlöslich. Als salzsaures Salz wirkt es auf Kaninchen ähnlich wie Strychnin, aber viel schwächer.

15. Monimiaceen

Über Boldin s. S. 607.

Diese Familie tropischer Holzpflanzen ist wahrscheinlich alkaloidreich, da die meisten der untersuchten Pflanzen als alkaloidhaltig erkannt wurden. So fand T. L. Bancroft⁵ 1886 in der Rinde verschiedener australischer *Daphnandra*-Arten, besonders *D. repandula* und *D. micrantha* Alkaloide, die durch eine Untersuchung Pymans⁶ näher bekannt wurden.

Daphnolin, $C_{34}H_{34}N_2O_6$, F. 190—215°. Aus Alkohol oder Chloroform in Kristallen mit Kristall-Alkohol, bzw. -Chloroform. Stark rechtsdrehend. Zweisäuerige Base von Phenolcharakter; enthält 2 OCH_3 -, 1 NCH_3 -Gruppe.

Daphnandrin, $C_{36}H_{38}N_2O_6$, F. 280°. Farblose Nadeln. 3 OCH_3 1 NCH_3 . Zweisäuerig. Sehr schwer löslich in fast allen Lösungsmitteln, kristallisiert mit diesen. Das gleiche gilt vom *Micranthin*, $C_{36}H_{32}N_2O_6$, F. 196° unter Zersetzung, wie das obige. 1 OCH_3 , 1 NCH_3 . Die Alkaloide haben ähnliche Wirkungen, Daphnolin ist aber wenig wirksam. Subcutane Injektionen erzeugen Empfindungslosigkeit und Anschwellungen des Unterhautzellengewebes. Bei größeren Dosen Atemlähmung (H. Dale).

In der Rinde von *Atherosperma moschatum* fand Zeyer (1861) ein *Atherospermin* genanntes Alkaloid, dem die Formel $C_{30}H_{40}N_2O_5$ zukommen soll. Das *Doryphorin*, $C_{18}H_{21}NO_4$, F. 116° fand J. M. Petrie (1912) in der Rinde von *Doryphora Sassafras*.

1) H. A. Seil, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **11**. 904 (1922).

2) W. G. Boersma, Mededeel. s'Lands Plant. **31**. 122 (1899).

3) M. Greshoff, Ber. d. d. chem. Ges. **23**. 3548 (1890).

4) B. Cr. Aston, Journ. Chem. Soc. **97**. 1381 (1910).

5) T. L. Bancroft, Proc. R. Soc. N. S.-Wales **20**. 70 (1886). — Amer. Journ. Pharm. **18**. 448 (1887).

6) F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **105**. 1679 (1914).

16. Papaveraceen und Fumariaceen

Unter den sehr zahlreichen Alkaloiden dieser Pflanzenfamilien sind nur noch ganz wenige, die nicht unter den Isochinolinalkaloiden beschrieben werden konnten, da über den Chemismus zu wenig bekannt ist. Im Anhang an die Opiumalkaloide ist S. 567 auch die noch wenig erforschte Gruppe der Basen anderer Papaverarten behandelt worden. Sie dürften nach Vorkommen und Zusammensetzung ebenfalls Isochinolinderivate sein. Ein gleiches ist wahrscheinlich für das von Schlotterbeck und Watkins¹ beschriebene Stylopin, $C_{19}H_{19}NO_5$, aus der Wurzel der Fumariacee *Stylophorum diphyllum*, die eine ganze Reihe von Alkaloiden der Isochinolingruppe enthält. Stylopin kristallisiert in Nadeln, F. 202°. Stark linksdrehend. Tertiäre Base, enthält kein Methoxyl. Daneben noch ein nicht näher bekanntes Alkaloid Diphyllin, F. 216°.

Vom Typus der Isochinolinalkaloide schon weiter entfernt scheinen nach der Zusammensetzung, die Schlotterbeck und Watkins² den von ihnen entdeckten Alkaloiden einer anderen Fumariacee, *Adlumia cirrhosa*, gaben, das Adlumin und Adlumidin zu sein.

Adlumin, $C_{39}H_{39}NO_{12}$ (?) enthält eine freie Hydroxyl- und 2Methoxylgruppen. Große Kristalle, F. 188°, $[\alpha]_D = +40^\circ$.

Adlumidin, $C_{30}H_{29}NO_9$ (?), farblose Blättchen, F. 234°. Die Pflanze enthält außerdem Protopin, β -Homochelidonin (s. S. 634) und ein 5. Alkaloid vom Schmelzpunkt F. 176–177°.

Aus dem Rahmen der Isochinolinbasen fällt heraus das sehr stickstoffreiche Jonidin, das Brindejone³ beschrieb. R. Fischer⁴ hatte in der Wurzel von *Eschscholtzia californica* gefunden: Protopin, β - oder γ -Homochelidonin (= α - oder β -Allocryptopin), sehr kleine Mengen von Chelerythrin und Sanguinarin und noch zwei nicht näher bekannte Basen mit den Schmelzpunkten F. 242° und F. 217°. Demgegenüber fand Brindejone in der Wurzel der gleichen Pflanzenart, die aber auf fruchtbarem Boden in der Bretagne kultiviert wurde, einzig das Jonidin, $C_{19}H_{25}N_4O_4$. Es soll in der Pflanze lose gebunden an eine harzartige stickstofffreie Substanz sein. Die Ausbeute betrug 2,5 g auf 1 kg trockener Wurzel. Jonidin bildet luftbeständige Prismen, F. 154–156°. Die Salze sind amorph, leicht löslich, von bitterem Geschmack. Das freie Jonidin ist eine starke Base, wenig giftig für Frösche. Nach Brindejone dürfte

1) J. O. Schlotterbeck, u. H. C. Watkins, Ber. d. d. chem. Ges. **35**. 7. (1902).

2) J. O. Schlotterbeck, ebd. **33**. 2799 (1900). — J. O. Schlotterbeck u. H. C. Watkins, Amer. Chem. Journ. **24**. 249 (1900). — Pharmac. Arch. **6**. 17 (1903).

3) G. Brindejone, Bull. Soc. Chim. (4) **9**. 97 (1911).

4) R. Fischer, Arch. d. Pharm. **239**. 421 (1901). — R. Fischer u. M. E. Tweeden, Pharmac. Arch. **5**. 117 (1902).

Klima und Bodenbeschaffenheit auf die Pflanze von großem Einfluß sein. Die Aufklärung dieser eigenartigen Verhältnisse wäre offenbar von größerem allgemein-biologischen Interesse.

17. Cruciferen

Über Sinapin und Sinalbin s. S. 167, Senföle und Senfölglykoside S. 162, Cheirolin und Sulfonsenföle S. 166.

In den Samen des Mondveilchens, *Lunaria biennis*, fand Hairs¹ 1% eines in weißen Nadeln kristallisierenden Alkaloids. F. 220°; fast unlöslich in Wasser. Auch Reeb² gibt für die gleiche Pflanze, die identisch mit *L. annua* ist, ein Alkaloid an; es wurde aber nur amorph erhalten. Es wirkte zentral lähmend. Tödliche Dosis für Kaninchen 0,07 g pro kg.

18. Papilionaceen (Leguminosen)

Von den zahlreichen Alkaloiden der Schmetterlingsblütler wurden schon behandelt das Galegin S. 180, Vicin und Convicin S. 209, Spartein und die näher erforschten Lupinenalkaloide S. 357, Physostigmin und seine Begleiter S. 383, Cytisin S. 437.

Von den Unterfamilien führen fast nur die Caesalpinieen und die Papilionaten spezifische Basen, während man bei Mimosoideen nur ganz vereinzelt und nicht näher charakterisierte Alkaloide antraf, wie das Pithecolobin, eine amorphe herzaktive Base mancher *Pithecolobium*-Arten.³ Auch das Paucin der Pauconuß von *Pentaclethra macrophylla* kann hier genannt werden.

Paucin, $C_{27}H_{39}N_5O_5 + 6\frac{1}{2}H_2O$, gelbe Blättchen, F. 126° (Zersetzung). Löslich in heißem Wasser und Alkalien, unlöslich in Äther und Chloroform. Bildet kristallisierende Salze. Erhitzen mit Kalilauge läßt Dimethylamin entstehen. Zweisäuerige Base. Optisch inaktiv; auch physiologisch inaktiv, wie schon aus der Verwendung der Samen, „Owala“-Samen, als Nahrungsmittel bei den Kongonägern zu erwarten war. Paucin wurde von Merck⁴ 1894 zuerst hergestellt.

Die Gleditschia-Arten werden wohl schon der Unterfamilie der Caesalpinioideen zugerechnet. Die bei Dragendorff, Heilpflanzen, genannten Alkaloide Gleditschin, Triacanthin sind sehr unsicher; nach Paul und Cownley⁵ enthalten die Samen von *Gleditschia triacanthos* kein

1) E. Hairs, Bull. Acad. Royal Belg. **1909**, S. 1042.

2) E. Reeb, Les nouvelles remèdes **27**. 481 (1910).

3) M. Greshoff, Ber. d. d. chem. Ges. **23**. 3541 (1890). — Ber. d. d. pharm. Ges. **9**, 214 (1899).

4) E. Merck, Jahresber. **1894**, S. 11. — **1917/1918**, S. 26.

5) Paul u. Cownley, Pharm. Journ. **1887**, S. 317.

Alkaloid. Etwas besser bekannt sind die Alkaloide von Erythrophleum-Arten, Erythrophlein und Muawin.

Die Eingeborenen von West- und Zentralafrika verwenden die Rinde von Erythrophleum guineense zur Bereitung eines Pfeilgifts. Den wirksamen Bestandteil dieser sogenannten „Sassy“-Rinde, das Erythrophlein, isolierten Gallois und Hardy im Jahre 1876, gleichzeitig stellte es auch Merck dar. Ein ähnliches Alkaloid konstatierten Hardy und Gallois auch in der Rinde von E. Coumingo.

Erythrophlein, $C_{28}H_{43}NO_7$ (?), ist amorph. Löslich in Alkohol und Äther. Die Hydrolyse mit Säuren liefert Methylamin und die stickstofffreie Erythrophleinsäure.

Erythrophlein gehört zu den wenigen Alkaloiden mit digitalisähnlicher Herzwirkung. Gleichzeitig wirkt es stark lokalanästhetisch. Es ist daher, wie Alkaloide ähnlicher, aber nicht sicher bekannter Abstammung wiederholt medizinisch empfohlen worden.¹ Liebreich hat das Erythrophlein zu den „Anästhetica dolorosa“ gezählt. Zur Anästhesierung des Auges hat es sich auch nicht bewährt, dagegen scheint es in der Zahnpraxis nie ganz vergessen worden zu sein.²

„Muawin ist ein Alkaloid, das E. Merck im Jahre 1890 in der Rinde des in Mozambique einheimischen Muawi-Baumes fand. Die Stammpflanze ist noch nicht genauer bestimmt, doch dürfte es sich um eine dem Erythrophleum guineense verwandte Leguminose handeln, da die Muawi-Rinde in ihrem anatomischen Bau der „Sassy“-Rinde gleicht und ähnliche toxische Eigenschaften aufweisen soll.“³

Auch Muawin ist amorph und bildet wie Erythrophlein nur amorphe Salze. Die Elementarzusammensetzung zeigt einen etwas geringeren Gehalt an C und H gegenüber Erythrophlein (Hesse u. Greth). Die kleinste letale Dosis pro kg Körpergewicht ist 0,5 mg für den Hund,

1) Die ältere Literatur s. in E. Mercks Jahresber. 1916, S. 49.

2) Nach C. W. Maplethorpe, Pharmaz. Journ. 11. 85 (1923), wird die 50%-ige Lösung des salzsauren Salzes in Eugenol als „Trophleol“ in der Zahnheilkunde verwendet. Das Präparat „Nervocidin“ wird in der Zahnheilkunde zur Anästhesierung der Pulpa und des Dentins schon längere Zeit verwendet. Nach E. Hesse, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 119. 259 (1927) ist es das stärkste Schleimhaut-Anästhetikum, das Cocain 30 mal übertreffend. Jedenfalls gehört das Geheimmittel „Nervocidin“ oder sein Hauptbestandteil in die Gruppe des Erythrophleins. Letzterem mangelt die dem „Nervocidin“ und Muawin eigene Erregung des Darms und des Uterus. „Nervocidin“ und Erythrophlein rufen Hämolyse hervor, eine Eigenschaft, die wieder dem Muawin abgeht. E. Hesse und H. Greth, Mediz. Klin. 1928, S. 58, fanden die Zusammensetzung aller 3 Präparate ganz ähnlich. In der Wirkung bei Pulpitis zur Abtötung der Nerven verhalten sich diese Alkaloide wie Arsenik, haben aber keinen Vorteil diesem gegenüber. Auch das „Nervocidin“ ist nur für die Zahnanästhesie, nicht für die Augenpraxis geeignet.

3) E. Merck, Jahresber. 1916, S. 118.

0,7 mg für die Katze, 0,8 mg für das Kaninchen. Bewirkt auch Blutdrucksteigerung und Erbrechen. Für Erythrophlein ist als letale Dosis (Hund) 1,5 mg pro kg Körpergewicht angegeben worden.

Bei Herzkrankheiten scheinen sich die Präparate nicht genügend bewährt zu haben. Es treten offenbar zu leicht Intoxikationserscheinungen auf, während die pulsverlangsamende und die diuretische Wirkung zu unsicher sind.

Matrin

Im Jahre 1899 hatte N. Nagai¹ aus der getrockneten Wurzel von *Sophora angustifolia* (S. *flavescens*) das Alkaloid Matrin isoliert. Diese getrocknete Wurzel ist die chinesische Droge „Kuh-Seng“, die japanisch „Kurara“ oder „Matorigusa“ heißt und einen wirksamen Bestandteil des früher in Japan viel gebrauchten Volksmittels „Shinkyogan“ bildet.

Später hat sich der frühere Assistent Nagais H. Kondo wieder mit dem Matrin beschäftigt und einige Resultate veröffentlicht², diese Untersuchungen aber erst wieder in den letzten Jahren mit einer Reihe von Mitarbeitern (S. Sato, N. Kishi, Ch. Araki, T. Sanada, E. Ochiai, T. Ohtsa, S. Nakamura, K. Nishimura) fortgeführt.³ Über den Stand der Untersuchungen bis Mitte 1927 hat H. Kondo sich wie folgt geäußert⁴:

Matrin, $C_{15}H_{24}N_2O$, kann in 4 physikalisch verschiedenen Formen erhalten werden. Die α -Form bildet Nadeln oder platte Prismen, F. = 76° ; β -Form rhombische Prismen, F. = 87° ; γ -Form ist flüssig; δ -Form Prismen, F. 84° . Matrin löst sich klar in kaltem Wasser, scheidet sich aber beim Erwärmen der Lösung als weißes Öl wieder ab. Löslich in Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff, weniger in Äther und schwer in Petroläther. $[\alpha]_D^{10} = +39,1^\circ$.

Matrin enthält zwei tertiäre Stickstoffatome, bildet aber nur einbasische Salze, da das andere Stickstoffatom seine Basizität infolge Lactambildung fast verloren hat. Mit alkoholischer Kalilauge wird der Lactamring unter Bildung des Kalisalzes der Matrinsäure aufgespalten. Die Matrinsäure $C_{15}H_{26}N_2O_2$, geht beim Erhitzen oder Einwirkung wasserentziehender Mittel wieder in Matrin über.

Matrin ist gesättigt, läßt sich sehr schwer reduzieren. Mit Natrium und Amylalkohol in der Wärme entsteht Desoxymatrin, $C_{15}H_{24}N_2$. Die Zinkstaubdestillation des salzsauren Salzes der Matrinsäure liefert neben einem

1) N. Nagai, Journ. Pharm. Soc. Japan **84** (1899). — s. a. Plugge, Arch. d. Pharm. **233**. 441 (1895).

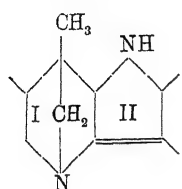
2) H. Kondo, Journ. Pharm. Soc. Japan **260**, **261**, **262** (1903).

3) H. Kondo und Mitarbeiter, ebd. **474**, S. 659, 1047 (1921). — **478**, S. 1 (1921). — **498**, S. 644 (1923). — **522**, S. 2, 4 (1925). — **532**, S. 39 (1926). — **537**, S. 85 (1926). — Bd. **48**. S. 59, 120, 133, 137, 140 (1928).

4) H. Kondo, Arch. d. Pharm. **266**. 1 (1928).

nichtbasischen Anteil flüchtige Basen, $C_{10}H_{19}N$ und $C_{15}H_{26}N_2$; die letztere wurde Matridin genannt.

Erhitzen von Matripsäure-Salzen mit Natronkalk liefert Pyrrolbasen, wie $C_{11}H_{15}N$ und $C_{12}H_{15}N$, daneben α - und β -Matrinidin $C_{12}H_{20}N_2$ und $C_{13}H_{20}N_2$. Offenbar enthält Matrin mindestens einen Pyrrolidinring.



Wahrscheinlich liegt die nebenstehende Ringkombination im Matrinmolekül vor. Der Ring I, dem die 2. CH_2 -Gruppe des Chinuclidins (s. S. 357) fehlt, wird als Hypochinuclidin bezeichnet.

Matrin bewirkt bei Fröschen erst Erregung der unwillkürlichen Muskulatur, dann allmählich Lähmung. Bei großen Dosen tritt Atemstillstand ein. Am Froschherzen, sowie am Darm und Uterus des Kaninchens bewirkt Matrin Tonussteigerung.¹

Auf die Beziehungen des Matrins zu den Lupinenalkaloiden und zum Cytisin, das in den Samen verschiedener Sophora-Arten nachgewiesen wurde, ist schon S. 358 und 438 aufmerksam gemacht worden. Ebenso wurde S. 438 das Anagyrin erwähnt, das Cytisin in den Samen von *Anagyris foetida* begleitet, und das der Formel $C_{15}H_{22}N_2O$ entsprechen soll, aber kein Butylcytisin sein dürfte, da die Formel auch keineswegs sichergestellt ist. Anagyrin wurde 1885 zuerst von Hardy und Gallois als wirksamer Bestandteil der Samen des „Stinkstrauchs“ beschrieben, die ihrer brechenenerregenden Wirkung früher als Emetikum dienten. Die Basen der Samen wurden noch wiederholt untersucht, aber erst Partheil und Spasski² erkannten die Gegenwart von Cytisin neben Anagyrin und erst sie stellten das Alkaloid cytisinfrei dar.

Anagyrin bildet eine amorphe, gelbe, leicht lösliche Masse. Bildet kristallisierende Salze; linksdrehend. Bitertiäre Base. Wirkt physiologisch anders als Cytisin. Erzeugt bei Kaltblütlern Curare-Lähmung, bei Warmblütlern starke Vertiefung und Verlangsamung der Atmung.

Bei den Lupinenalkaloiden wurde nur erwähnt, aber nicht näher beschrieben, weil es ganz aus dem Rahmen der andern Alkaloide zu fallen scheint, das Spathulatin, $C_{33}H_{64}N_4O_5$. Couch³ erhielt dieses Alkaloid in einer Ausbeute von 2,5% aus den Samen von *Lupinus spathulatus*, einer in Colorado und Utah heimischen Bergpflanze. Kristallisiert aus Benzol mit 1 Mol. C_6H_6 . F. 86°. Getrocknet verliert es Benzol und bildet dann ein weißes, amorphes Pulver, F. 227°. Die freie Base ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform, wenig in

1) K. In, *Fol. pharmac. jap.* 8. 42 (1928). — *Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm.* 49. 709 (1929).

2) Partheil u. Spasski, *Apoth.-Zeitg.* 10. 903 (1895). — s. a. Klostermann, *Dissertat. Marburg* 1898. — *Arch. d. Pharm.* 238. 227 (1900). — G. Goëßmann, *ebd.* 244. 20 (1906).

3) J. F. Couch, *Journ. Amer. Chem. Soc.* 46. 2507 (1924).

Äther und Petroläther. Die wässrige Lösung reagiert schwach alkalisch. Bildet mit Säuren Salze. $[\alpha]_D = \text{ca.} - 2^\circ$. Aus Wasser kristallisiert das Alkaloid in rhombischen Prismen mit 2 Mol. Kristallwasser. Es enthält keine Methoxylgruppe.

Aus den Früchten von *Ormosia dasycarpa*, einer in Venezuela einheimischen Leguminose, isolierte Merck¹ im Jahre 1888 das Ormosin. Die Früchte (rote Bohnen) haben vorübergehend pharmakologisches Interesse erweckt, da Rey und Rochefontaine² ihre morphinartige Wirkung erkannten. Diese Forscher hatten allerdings angegeben, daß sie Extrakte von *Erythrina corallodendron*³ verwendeten, doch soll nach Harnack (1884) eine Verwechslung mit *Ormosia* vorliegen, die in ihrem Heimatlande als Hypnotikum in Anwendung stand. Ein offenbar verwandtes Alkaloid aus *Ormosia coccinea* fand Kobert (1888) wirkungslos.

Die Alkaloide der *Ormosia dasycarpa* sind näher untersucht worden von K. Hess und F. Merck.⁴ Ormosin, $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3$, wurde in einer Ausbeute von 0,15% gefunden. Nadeln aus Äther, aus Wasser mit 3—4 Mol. Kristallwasser. $F. = 85 - 87^\circ$. Unlöslich in Wasser, wenig in Äther, leicht löslich in Alkohol und Chloroform. Ungesättigte Base. Daneben in sehr kleiner Menge (0,023%) das isomere Ormosinin, in Würfeln und Prismen kristallisierend, $F. 203 - 205^\circ$. Außer in Wasser auch in Alkohol fast unlöslich, leicht löslich in Chloroform, schwer in Äther. Amorphe Basen sind noch zu 0,5—0,6% in den Früchten enthalten.

Nicht näher erforscht sind die Alkaloide: Von *Gastrolobium calycinum*, Cygnin, als salzsaures Salz $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$, nicht giftig, als freie Base amorph⁵; das Lobin, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$, von *Oxylobium parviflorum*, das die genannten Autoren gleichzeitig beschrieben; das Arachin, $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$, der Erdnußsamen (*Arachis hypogaea*);⁶ das Nicoulin von *Lonchocarpus rufescens* (*Robinia Nicou*, Fischgift)⁷, sowie einige nicht benannte Basen. Die ungiftigen dürften wohl mit seither näher bekannten verbreiteten Basen wenigstens teilweise zu identifizieren sein, wie die Erfahrungen mit Hypaphorin, Trigonellin, N-Methyltyrosin (s. S. 119) lehren. Giftige Bestandteile gehören zum Teil zu den eiweißartigen Phytotoxinen, wie

1) E. Merck, Jahresber. 1888, S. 42. — 1916, S. 173.

2) Rey u. Rochefontaine, Gazette médic. de Paris 1881, S. 196. — Rey, Journ. de thérapeut. 1883, S. 843.

3) In dieser Pflanze soll nach Rochefontaine und Christy, New Drugs, (1887) und zwar in der Rinde und im Holz ein Alkaloid Erythrin vorkommen. M. Greshoff hat in verschiedenen indischen *Erythrina*-Arten giftige Alkaloide angegeben (Ber. d. d. chem. Ges. 23. 3537 [1890]). Über das ungiftige Betain Hypaphorin von *Erythrina Hypaphorus* s. S. 372.

4) K. Hess u. F. Merck, Ber. d. d. chem. Ges. 52. 1976 (1919).

5) E. A. Mann u. Ince, Proc. Roy. Soc. London 79. 485 (1907).

6) W. Mooser, Landw. Versuchsstat. 60. 321 (1904).

7) E. Geoffroy, Annal. Inst. Colon. Marseille 3. 1 (1895).

das Robin der Rinde von *Robinia pseudacacia*, das Abrin oder Jequiritin der Jequiritytsamen von *Abrus precatorius*, während das Phasin von *Phaseolus*, der Sojabohne und anderer Leguminosen zwar agglutinierend, aber innerlich genommen kaum schädlich wirkt.¹ Den Phasinen wird eine basische Natur zugesprochen; sie werden durch den Kochprozeß denaturiert und völlig entgiftet, übrigens auch durch die Verdauungsfermente unschädlich gemacht.

Unerkannt ist die Ursache des sogenannten „Lathyrismus“, der Vergiftungen nach Genuß der Früchte der Platterbse, *Lathyrus sativus*, und verwandter Arten. Es kommen in dieser Pflanze neben harmlosen Aminen wie Cholin und Betain, Saponine, Toxalbumine und vielleicht auch Alkaloide vor, doch ist nichts Sicheres über deren Anteil am Vergiftungsbilde ermittelt worden.²

19. Erythroxyllaceen

Über die Alkaloide der Cocablätter s. S. 311.

20. Zygophyllaceen

Über die Alkaloide der Steppenraute s. S. 374.

21. Rutaceen

Über Fagaramid s. S. 160, *Pilocarpus*-Alkaloide s. S. 191, *Evodia*-Alkaloide s. S. 380, *Angostura*-Alkaloide s. S. 441, berberinhaltige Rutaceen s. S. 576.

Chloroxylonin, $C_{22}H_{23}NO_7$, ist der wirksame Bestandteil des dermatitisch wirkenden, ostindischen Seidenholzes von *Chloroxylon swietenia*. Monokline Kristalle, $F. = 182-183^\circ$, $[\alpha]_D = -9^\circ$. Schwache einsäurige, neutral reagierende Base. Enthält 4 Methoxylgruppen, bildet kein Acetylderivat.³

In *Xanthoxylum*-Arten ist wiederholt das Vorkommen von Berberin angegeben worden. Es wurden aber auch andere Basen nachgewiesen, so in *Xanthoxylum senegalense* in der Wurzelrinde (Artar-root) das Artarin, $C_{21}H_{23}NO_4$.⁴ Nach Thoms und Thümen⁵ enthält diese

1) Gelegentlich sind doch selbst tödliche Vergiftungen durch Genuß roher Bohnen vorgekommen. Näheres siehe aus der neueren Literatur: H. Faschingbauer und L. Kofler, Wien. klin. Wochenschr. 1929, S. 1069.

2) Eine ausführliche Darstellung des Lathyrismus s. A. Guillaume, Bull. Scienc. pharmac. 36. 226 (1929).

3) S. J. Auld, Journ. Chem. Soc. 95. 964 (1909).

4) Giacosa u. Monari, Gazz. chim. ital. 17. 362 (1887). — Giacosa u. Soave, ebd. 19. 303 (1889).

5) H. Thoms u. F. Thümen, Ber. d. d. chem. Ges. 44. 3717 (1911). — H. Thoms, Chemik.-Zeitg. 1922, S. 856.

Wurzelrinde, deren Stammpflanze auch *Fagara xanthoxyloides* genannt wird, außer dem Amid Fagaramid noch 3 echte Alkaloide, von denen eines mit dem Artarin *Giacosas* identisch gefunden wurde, das aber eine andere Zusammensetzung besitzt.

α - und β -Xantherin sind berberinähnliche Alkaloide, die Leprince¹ in der Rinde der südamerikanischen *Xanthoxylum ochroxylum* fand. α -Xantherin, $C_{24}H_{23}NO_6$, Nadeln, F. 186—187°. Bildet gelbgefärbte Salze. Wirkt lähmend auf die Herznerven.

Herzgifte sind auch die Alkaloide der *Lunasia*-Arten, *Lunasin*², *Lunacrin*, *Lunacridin*. Als Stammpflanzen werden die vielleicht identischen *Lunasia costulata*, *L. amara*, *Rabelaisia philippensis* genannt. Die „*Lunasia*“-Rinde wird zur Bereitung eines Pfeilgifts bei den Negritos auf den Philippinen benutzt. Sie stammt vielleicht von einer ganz anderen Pflanze, nämlich der *Celastraceae* *Lophopetalum toxicum*.³

Dictamnin, $C_{12}H_{11}NO_3$, derbe Prismen, F. = 132°, optisch inaktiv, wenig löslich in Wasser, leicht in heißem Alkohol. Schwache Base; das salzsaure Salz spaltet beim Eindampfen die Salzsäure wieder ab. Es ist der alkaloidische Bestandteil der spezifischen Inhaltstoffe, die Thoms⁴ aus der Wurzel des Diptams, *Dictamus albus* gewann. Die Diptamwurzel galt früher als Antiparasitikum bei Eingeweidewürmern, sie wurde auch gegen Epilepsie und Wechselfieber verwendet. Sie ist aber, wie es scheint, völlig aus dem Arzneischatz verschwunden.

Am isolierten Froschherzen bewirkt Dictamnin Stillstand in Diastole; in verdünnten Lösungen erfolgt aber wieder völlige Erholung. In dieser Hinsicht ähnelt es dem Rutaceen-Alkaloid *Pilocarpin*. Ob weitere Analogien vorliegen ist noch unbekannt. Von Dictamnin läßt sich vorläufig nur konstatieren, daß es ungesättigt ist und eine Methoxylgruppe enthält. Die letale Dosis für weiße Mäuse beträgt 5 mg (subcutan), für den Frosch 2,5 mg.

Flindersin⁵, $C_{23}H_{26}N_2O_7$, im Holze der *Flindersia australis*. F. 182°. Ungesättigt; inaktiv.

Skimmianin, $C_{32}H_{29}N_3O_9$, giftiges Alkaloid von *Skimmia japonica*. Vierseitige Säulen, F. = 175°. Reagiert neutral. Die kristallisierenden Salze schmecken bitter. Herzgift.⁶

Casimiroa edulis, eine in Mexiko verbreitete Rutacee, deren wohl-schmeckenden Früchte als Arznei- und Nahrungsmittel verwendet werden

1) M. Leprince, Bull. Scienc. Pharm. 18. 337 (1912).

2) L. Lewin, Toxikologie. 2. Aufl. 1897, S. 271. — Die Pfeilgifte. 1923. — W. G. Boorsma, Bull. Inst. Bot. Buitenzorg. 1900; 1904.

3) Nach Loher, cit. bei Boorsma 1900.

4) H. Thoms, Ber. d. d. pharm. Ges. 33. 68 (1923).

5) Matthes u. Schreiber, Ber. d. d. pharm. Ges. 24. 385 (1914).

6) J. Honda, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 52. 83 (1904).

enthält nach Bickern¹ im Fruchtfleisch 0,9, in den Samen 0,63 %, ferner in den Blättern und in der Rinde Alkaloide. Bickern beschrieb das Casimirin, $C_{30}H_{32}N_2O_5$, als Glukoalkaloid, hygroskopische Nadeln, F. 106°. Dieses Alkaloid soll wohl den schwachen hypnotischen Effekt der Früchte verursachen. In den Samen der gleichen Pflanzen konnten Power und Callan² dieses Alkaloid nicht wiederfinden. Sie beschrieben an dessen Stelle die Alkaloide Casimiroin und Casimiroedin, beide physiologisch unwirksam. Schon Cloetta konnte zeigen, daß das Samenalkaloid nicht hypnotisch wirkt.

Casimiroin, $C_{24}H_{20}N_2O_8$, farblose Nadeln, F. = 196°, optisch inaktiv. Enthält 2 Methoxylgruppen. Alkoholische Kalilauge spaltet wahrscheinlich beim Erhitzen CO_2 ab, wobei unter Wasseraufnahme die Verbindung $C_{28}H_{22}N_2O_7$, Casimiroitin, entsteht.

Casimiroedin, $C_{17}H_{24}N_2O_5$, Nadeln, F. = 222°, $[\alpha]_D = -36^\circ$. Enthält keine Methoxylgruppe.

22. Malpighiaceen

Die Pflanzen dieser Familie sind meist amerikanische Lianen, die chemisch und physiologisch kaum untersucht worden waren. Eine dieser Pflanzen ist aber in den letzten Jahren viel genannt worden, da man in ihr ein auch therapeutisch bemerkenswertes Alkaloid fand, das Banisterin, über welches phantastisch ausgeschmückte Aufsätze in den Tageszeitungen erschienen. Es zeigte sich, daß dieses Alkaloid mit dem längst bekannten Alkaloid der Steppenraute Harmin identisch ist. Dies führte zur therapeutischen Beachtung des Harmins und einer reichen Literatur über die Drogen und die Pharmakologie der wirksamen Alkaloide.

Unter der Bezeichnung Yagé, Aya-huasca, Caapi, Natema und anderen Namen wurden wiederholt Drogen beschrieben, die von den Indianern am Orinoco und im Gebiete der linksseitigen Zuflüsse des Oberlaufs des Amazonasstroms zur Herstellung berauschender Getränke benutzt werden. Die Stammpflanze ist nicht ganz sicher ermittelt, doch dürfte es sich sehr wahrscheinlich um die Malpighiacee Banisteria Caapi handeln.³ Aus der Yagé-Droge hatte schon Zerda Bayon ein Telepathin genanntes Alkaloid isoliert. Eine eingehende neuerliche Untersuchung durch Villalba⁴ führte zur Auffindung eines als Yagein bezeichneten Alkaloids, während eine zweite, nicht sicher alkaloidische Verbindung

1) W. Bickern, Arch. d. Pharm. **241**. 166 (1903).

2) Fr. B. Power u. Th. Callan, Journ. Chem. Soc. **99**. 1993 (1911).

3) Näheres s. E. Clinquant, Journ. Pharm. Belg. **8**. 671 (1926).

4) A. M. B. Villalba, Bull. Scienc. Pharmac. **33**. 252 (1925). — s. a. A. Rouhier, ebd. **33**. 256 (1925).

Yagenin genannt wurde. Raymond-Hamet¹ lieferte eine pharmakologische Analyse des Alkaloids, das er wie der Entdecker wieder Telepathin nannte. In einer Nachprüfung der Yagé-Droge bestätigte Elger² das Vorkommen zweier Alkaloide; dem Hauptalkaloid kommt aber nicht die von Villalba gegebene Formel $C_{14}H_8N_3O$ sondern $C_{13}H_{12}N_2O$ zu. Elger konstatierte seine Identität mit dem Harmin, die seither wiederholt sowohl von Chemikern wie Pharmakologen bestätigt wurde.³ Nach Engler-Prantl sind die Malpighiaceen durch die Gattung Nitraria mit den Zygophyllaceen, zu denen die Harmala gehört, nahe verwandt.⁴

Das Alkaloid wurde im deutschen Sprachgebiet unter der Bezeichnung Banisterin bekannt; unter diesem Namen beschrieb L. Lewin⁵ die geradezu „zauberhaft“ eintretende Gegenwirkung bei Lähmungserscheinungen mannigfacher Art. Die starke Muskeleerregung soll Tiere, z. B. Hunde, aber auch Menschen angriffslustig und mutig machen, womit die Anwendung bei den südamerikanischen Indianerstämmen begründet wurde. Das Alkaloid kommt jetzt aber unter dem Namen Harmin als salzsaures Salz (Merck) in den Handel. Es wird zur Behandlung der extrapyramidal lokalisierten motorischen Störungen empfohlen, wie sie besonders häufig bei der Parkinson'schen Krankheit (Paralysis agitans) und beim sogenannten postencephalitischen Parkinsonismus angetroffen werden.⁶ Wiederholt sind gute Resultate bei diesen und ähnlichen Indikationen beschrieben worden.⁷ Es ist aber fraglich, ob der

1) E. Perrot u. Raymond-Hamet, *Compt. rend. de l'acad.* **184**. 1266 (1927). — *Bull. Scienc. Pharmac.* **34** 337 (1927). — *Journ. de Pharm. et de Chim.* **1929**, S. 554. — Raymond-Hamet, *La Presse Médic.* **1929**, S. 880.

2) F. Elger, *Helv. Chim. Acta* **11**. 162 (1928).

3) R. Robinson, bei Elger (l. c.). — O. Wolfes u. K. Rumpf, *Arch. d. Pharm.* **266**. 188 (1928). — E. Mercks Jahresber. **1928**, S. 5. — O. Dalmer, *Deutsche med. Wochenschr.* **1929**, S. 1592. — K. Brückl u. Mussgnug, *Münchn. med. Wochenschr.* **1929**, S. 1078. — Raymond-Hamet, *Compt. rend. de l'acad.* **188**. 1519 (1929). — H. Kreitmair, E. Mercks Jahresber. **1928**, S. 9. — J. A. Gunn, *Lancet* **1929** I. S. 769, 1140.

4) Auch der Direktor des botan. Gartens zu Kew, A. W. Hill leitet die Yagé-Droge von einer Malpighiacee ab (s. b. Elger). Eine Apocynacee (Haemadictyon) kommt nicht in Frage. — S. a. F. Niedenzu, *Pharmaz. Zeitg.* **1928**, S. 141. — O. Keller u. F. Gottauf, *Arch. d. Pharm.* **267**. 373 (1929), glauben, daß das Alkaloid von Ayahuasca vielleicht nicht identisch, aber sehr ähnlich mit Banisterin ist, da Ayahuasca und Banisteria nicht identisch sein sollen. Siehe auch Th. Herzog, ebd. **267**. 390 (1929).

5) L. Lewin, *Banisteria Caapi*, ein neues Rauschgift und Heilmittel. Berlin 1929. — *Compt. rend. de l'acad.* **186**. 469 (1928). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **129**. 133 (1928). — H. Kreitmair, ebd. **147**. 69 (1929).

6) K. Beringer, *Deutsche med. Wochenschr.* **1928**, S. 908. — K. Beringer u. K. Wilmanns, ebd. **1929**, S. 2081.

7) P. Schuster, *Mediz. Klin.* **1929**, S. 562. — *Mediz. Welt* **1929**, S. 1828. — H. Pinéas, *Deutsche med. Wochenschr.* **1929**, S. 910. — A. Fischer, *Münchn. med.*

Arzneischatz durch die Einführung des früher kaum beachteten Alkaloids tatsächlich wesentlich bereichert wurde. Harmin (Banisterin) erzeugt selbst Zittern und vermag den Tremor bei Parkinsonismus nicht zu beheben. Es ist offenbar dem Scopolamin unterlegen. Es wurde verschiedentlich die Verwendung einer Kombination dieser Alkaloide, eventuell auch mit Atropin vorgeschlagen.¹ Manche Autoren äußern sich mehr ablehnend.² Die Wirkung ist zu flüchtig, die Ansprechbarkeit individuell sehr verschieden; auch tritt leicht Gewöhnung und damit Ausfall der weiteren Wirkung ein. Die Dosierung muß sehr vorsichtig vorgenommen werden; man gibt gewöhnlich 0,02 g, schon 0,04 g kann Kollaps herbeiführen. Die therapeutischen Dosen können daher bald versagen. Als Nebenerscheinungen werden beschrieben: Schwindel, Erbrechen, Hitzegefühl, Pulsverlangsamung.

23. Euphorbiaceen

Ricinin s. S. 259.

Über den Chemismus des am besten studierten Phytotoxins Ricin (s. S. 30, 259) ist nach Karrer und Mitarbeitern³ zu sagen, daß sich das eigentliche toxische Prinzip weder durch Adsorptionsverfahren, noch durch Fermentwirkung vom Eiweiß trennen läßt. Bei der Verdauung des Ricin-Eiweißes nimmt die Giftigkeit proportional ab. Man kann auch heute noch nicht sagen, ob die Giftigkeit eine Eigenschaft des Proteins selbst sei oder ob sie ihm als nicht-trennbarer Begleiter anhaftet. Da also die Alkaloidnatur des toxischen Prinzips unsicher ist, gehen wir auf die sonstigen Eigenschaften des Ricins nicht näher ein. Bei der Hydrolyse wurden Aminosäuren in einer Ausbeute von 78 % gefunden. Nicht identifiziert wurden davon 3,3 %. Es wurden nur die bereits bekannten Hydrolysenprodukte gefunden. Nicht nachgewiesen wurden Histidin, Oxyprolin und Glykokoll.

Phytotoxine⁴ findet man auch in andern Euphorbiaceen, so das Crotin in den Samen von *Croton tiglium*, dessen Analyse⁵ ebenfalls nichts Unterschiedliches gegenüber jener ungiftiger Eiweißstoffe zeigte. Auch hier war weder Histidin, noch Glykokoll unter den Hydrolyse-

Wochenschr. 1929, S. 451. — A. Rosenberger, Wien. klin. Wochenschr. 1930, S. 206. — J. Decourt u. Bocquentin, La Presse Médic. 1929, S. 1414.

1) E. Jacobi, Münchn. med. Wochenschr. 1930, S. 929. — L. Halpern, Deutsche med. Wochenschr. 1930, S. 651.

2) E. Rustige, ebd. 1929, S. 613. — T. R. Hill und C. Worster-Drought, Lancet 1929, S. 647.

3) P. Karrer, A. P. Smirnoff, H. Ehrensperger, J. van Sloten, M. Keller, Zeitschr. f. physiol. Chem. 135. 129 (1924).

4) Eine neuere Zusammenstellung über Phytotoxine s. M. Macheboeuf, Bull. Scienc. pharmac. 36. 237 (1929).

5) P. Karrer, F. Weber u. J. v. Sloten, Helv. chim. Acta 8. 384 (1925).

Produkten zu finden. Der Arginin-Gehalt betrug nur 1,7 %, gegen 11 % beim Ricin.

Ein weiteres Phytotoxin ist das Curcin, der Samen von *Jatropha curcas* (Siegel 1893). Ein Alkaloid gewann Villalba¹ aus der Rinde (0,4 % Ausbeute) von *Jatropha gossipifolia* L. var. *elegans*. Die Eingeborenen Columbiens benutzen die Droge seit langem als Heilmittel. Das Jatrophin genannte Alkaloid, $C_{14}H_{20}NO_6$, bildet ein gelbes Pulver, löslich in Wasser und Alkohol. Die Lösungen in Alkohol und Säuren fluoreszieren stark. Beim Verbrennen tritt Geruch nach Skatol auf. Tödliche Dosis 0,2 g pro kg Meerschweinchen.

Andere Alkaloide sind nur sehr unvollkommen erforscht.² Phytotoxine sind nach v. Eisler und Porthelm (1912) auch in Euphorbia-Arten nachzuweisen, nach Richet (1909) das Crepitin in *Hura crepitans*, nach Cash (1908) in *Omphalea*-Arten, im Samen von *Garcia nutans*.

Ein Alkaloid Mercurialin mit stark physiologischen Eigenschaften (s. S. 40, Fußnote) hat Schaller³ vergebens bei *Mercurialis annua* gesucht.

24. Buxaceen

Das von Fauré (1830) isolierte Buxin wurde lange mit dem sogenannten „Bebeerin“ (s. Alkaloide der Pareirawurzel) für identisch gehalten. Da dies aber nicht der Fall ist, so weiß man tatsächlich nichts Näheres über das Buxin und noch weniger über verschiedene Basen, die es begleiten sollen.⁴

25. Anacardiaceen

Die Rinde von *Quebrachia Lorentzii* (syn. *Schinopsis* L., *Loxopterygium* L.), rote Quebrachorinde (das Holz liefert das bekannte argentinische Gerbmateriale Quebracho Colorado) enthält das amorphe Loxopterygin⁵, $C_{26}H_{34}N_2O_2$ (?), F. 81°, wenig löslich in kaltem Wasser, sehr leicht in organischen Lösungsmitteln. Reagiert stark alkalisch, schmeckt sehr bitter.

26. Celastraceen

Die Blätter des Kathstrauchs (*Catha edulis*, syn. *Celastrus* e.), der im südlichen Arabien, in Abessinien und bis zum Kap verbreitet ist,

1) A. M. Barriga Villalba, Journ. Soc. chem. Ind. 46. 396 (1927).

2) s. F. Czapek, Biochem. d. Pflanzen III. S. 267. — Dort ist unter anderen genannt das Daphnimacrin, $C_{27}H_{41}NO_4$, Yagi, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 20. 117 (1910).

3) H. Schaller, Dissertat. Zürich 1928.

4) Dixon, Proc. R. Soc. 82. 287 (1910) beschrieb ein neues Alkaloid von Curare-ähnlicher Wirkung aus südafrikanischem Buchsbaum.

5) O. Hesse, Annal. d. Chem. 211. 275 (1882).

enthalten ein Alkaloidgemisch, das von Beitter¹, später von Stockmann² untersucht wurde. Beitter gab ein schwierig kristallisierendes Alkaloid Cathin an, das gut kristallisierende Salze bildet. Die Ausbeute betrug ca. 0,1 %. Stockmann fand 3 Alkaloide, und zwar Cathin (0,27 %), Cathidin (0,32 %), Cathinin (0,15 %).

Cathin, dem Beitter die Zusammensetzung $C_{13}H_{18}N_2O$ zusprach, wurde beschrieben als in Nadeln kristallisierend, von bitterem Geschmack. Das Sulfat reagiert neutral. O. Wolfes³ machte die sehr interessante Entdeckung, daß das von Stockmann beschriebene Cathin identisch ist mit d-Nor-iso-Ephedrin, $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CH \cdot (NH_2) \cdot CH_3$.

Cathidin bildet ein weißes, amorphes Pulver; Cathinin kristallisiert schlecht. In Wasser wenig, mit alkalischer Reaktion löslich.

Chevalier⁴ verglich die Wirkung des Cathins (Beitter) nicht nur mit Caffein (Herz, Muskel), sondern auch mit jener des Cocains. Eine ausführliche pharmakologische Analyse der Wirkung seiner Alkaloide gab Stockmann (l. c.).⁵

Der Gebrauch des Kauens der Kathblätter ist bei den Arabern des Yemen noch außerordentlich verbreitet. Der dadurch erzeugte Erregungszustand hält zwar nicht lange an, ist aber hinreichend, um den ersten Teil der Nachtruhe zu stören.

Es handelt sich um ein sehr altes Genußmittel, das in Abessinien schon im 14. Jahrhundert längst bekannt gewesen sein dürfte, da der Strauch dort schon damals kultiviert wurde. Die Kathblätter kamen dann mit dem Kaffee nach Arabien. Während dieser sich aber die ganze Welt eroberte, blieb der Gebrauch des Kath bis heute auf Abessinien und Yemen beschränkt, obwohl die Pflanze auf den Bergen wild gedeiht und auch andern Volksstämmen Ostafrikas leicht zugänglich wäre. Die Vermutung, daß die Blätter Caffein enthalten, hat sich nicht bestätigt. Die jungen Blätter schmecken süßaromatisch und sollen milder wirken als die älteren, offenbar durch Gerbstoffgehalt adstringierend schmeckenden. Das gewohnheitsmäßige Kauen wird zur Leidenschaft. Die Yemenaraber legen für die Erwerbung der Blätter oft den größten Teil ihres Einkommens an. Man schreibt dem Kath verschiedentliche günstige Eigenschaften zu. Durch die Verscheuchung des Schlafs und des Hungergefühls wirkt er aber sicher mindestens indirekt schädlich. Der übermäßige Genuß erzeugt zudem Nervenschwäche, Herzkrankheiten. Wie

1) A. Beitter, Arch. d. Pharm. **239**. 17 (1901).

2) R. Stockmann, Pharm. Journ. (4) **35**. 676 (1912). — Journ. Pharm. and. exp. Therap. **1912**, S. 251.

3) O. Wolfes, Arch. d. Pharm. **268**. 81 (1930).

4) Chevalier, Bull. gen. de Therap, **161**. 572. — Bull. Scienc. Pharmac. **18**. 264 (1912).

5) s. a. Refer. bei J. Biberfeld, Ergebn. d. Physiol. **17**. 230 (1919).

die meisten Genußmittel der Tropenvölker spielt er auch eine größere Rolle im religiösen Kult. Gekaut wird meist nach dem Mittagessen bis gegen 3 Uhr und dann nach Sonnenuntergang. Es gibt in Yemen auch besondere Lokale (Mebrez), wo Kath gekaut wird.

27. Aquifoliaceen

Caffein im Paraguaytee von *Ilex paraguariensis* und im Apalachtente von *Ilex vomitoria* (s. S. 216, 220).

28. Sapindaceen

Eine besonders Saponine führende Pflanzenfamilie. Caffein in der Guarana von *Paullinia sorbilis* (s. S. 219).

29. Rhamnaceen

Als wirksame Inhaltsstoffe finden sich hier vornehmlich abführende Oxyanthrachinon-Glukoside. Ein Alkaloid *Ceanothyn* wurde von Gerlach¹ in der Rinde von *Ceanothus americanus*, dessen Blätter als Heilmittel und Teesurrogat (New-Jersey-Tee) gelten, gefunden. Nach Gordin² sind 2 kristallisierende Alkaloide F. 255⁰ und 200⁰ vorhanden. Neuerliche Untersuchungen³ führten zur Isolierung eines kristallisierenden Alkaloids F. 260—263⁰, die restlichen Basen sind amorph. Analysen wurden nicht veröffentlicht. Ein im Handel erscheinendes Präparat zeigte ungleiche und unsichere Wirkung und ist vom Council on Pharmacy and Chemistry der Americ. Medic. Assoc. wiederholt abgelehnt worden. Dieses Präparat „*Ceanothyn*“ scheint nicht gleichmäßig zusammengesetzt zu sein und enthält offenbar keine reinen Alkaloide. Es wirkt blutdruckerniedrigend, aber ungleich stark und soll Todesfälle verursacht haben, die mit dieser Eigenschaft zusammenhängen. Ferner soll es blutstillend, die Gerinnungszeit des Blutes herabsetzend wirken, was aber nicht anerkannt wurde. Der kristallisierende Anteil ist in Wasser unlöslich, in Alkohol weniger löslich als die amorphen Basen.

30. Sterculiaceen

Caffein und Theobromin im Cacao von *Theobroma Cacao* und in der Cola von *Cola acuminata*. Caffein auch in den Samen von *Sterculia platanifolia*.

1) F. Gerlach, *Americ. Journ. Pharm.* **1891**, S. 332.

2) H. Gordin, *Pharmac. Rev.* **18**, 266 (1900). — *Apoth.-Zeitg.* **15**, 522 (1900).

3) A. H. Clark, *Americ. Journ. Pharm.* **98**, 147 (1926). — **100**, 240 (1928). — J. T. Groot, *Journ. of Pharmac. and exp. Therap.* **30**, 275 (1927). — O. S. Gibbs, *ebd.* **36**, 173 (1929). — A. S. Giordano und D. L. Wilbur, *Arch. of. otolaryng.* **7**, 618 (1928). — Th. Koppányi, *Journ. Americ. Pharmac. Assoc.* **17**, 528 (1928). — s. a. *Journ. Amer. Med. Assoc.* **86**, 890 (1926). — **89**, 810 (1927). — **91**, 410 (1930).

31. Theaceen

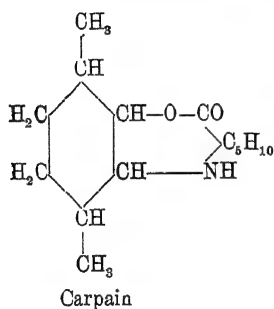
Caffein und Theophyllin im chinesischen Tee (*Thea chinensis*).

32. Violaceen

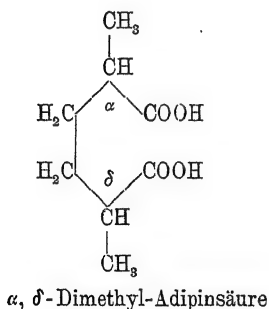
Sehr unwahrscheinlich ist die alte Angabe, daß Emetin im Rhizom der *Viola Ipecacuanha* auftreten soll. Ist auch bestritten worden. Die Blüten des Stiefmütterchens (*Viola tricolor*) sollen Alkaloidspuren enthalten.¹ Auch die Wurzeln von *V. tricolor* und *V. odorata* scheinen kleine Alkaloidmengen aufzuweisen.²

33. Caricaceen

Carpain, $C_{14}H_{25}NO_2$, vornehmlich in den Blättern des Melonenbaums (*Carica papaya*). Hier von Greshoff 1890 entdeckt, 1891 von Merck analysiert, später von van Rijn³ näher untersucht. Kristallisiert in monoklinen Prismen, F. 121°, unlöslich in Wasser, gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Rechtsdrehend. Die Lösungen reagieren alkalisch und schmecken ungemein bitter. Das salzsaure Salz ebenfalls sehr bitter, in Wasser löslich, bildet Nadeln.



Es ist eine sekundäre Base. Barger⁴ gab dem Carpain die nebenstehende Konstitutionsformel, wonach es sich vom Cyclohexan ableiten würde. Es läßt sich unter Aufnahme von einem Molekül Wasser mit Säuren oder Alkali zur Carbonsäure Carpamsäure, $C_{14}H_{27}NO_3$, aufspalten, ist demnach ein Lacton. Oxydation führt zu einer Säure, $C_8H_{14}O_4$, die vermutlich mit α , δ -Dimethyladipinsäure identisch ist.



Carpain ist wiederholt pharmakologisch untersucht worden.⁵ Es ist in erster Linie ein Herzgift, aber nicht von der Art der toxisch wirkenden Glukoside der Digitalisgruppe, deren Wirkung übrigens an die Unversehrtheit von

1) E. Schmidt u. A. Wunderlich, Arch. d. Pharm. **246**. 214, 224 (1908).

2) O. Linde, Apoth.-Zeitg. **34**. 37 (1919).

3) T. van Rijn, Dissertat. Marburg 1892. — Arch. d. Pharm. **231**. 184 (1893). — **235**. 332 (1897).

4) G. Barger, Journ. chem. Soc. **97**. 466 (1910).

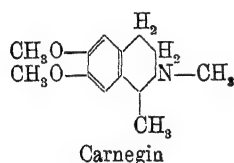
5) N. Alcock u. H. Meyer, Arch. f. Physiol. **1903**, S. 225. — E. Linde, Dissert. Dorpat 1893. — Kakowski, Arch. intern. pharmac. et de therap. **15**. 84 (1905). — v. Oefele, Rümke, zit. in Mercks Jahresber. **1891**, S. 30; **1893**, S. 33; **1915**, S. 70. — T. Tu, Folia jap. pharmac. **1**. 132 (1925).

Lactongruppen gebunden ist. Carpain vermindert die Pulsfrequenz, aber auch die Herzkraft. Es wirkt auch lähmend auf das Zentralnervensystem. Nach Linde ist die tödliche Dose bei Warmblütlern 0,16 g pro kg Körpergewicht. Nach Tu töten schon 5 mg pro kg Kaninchen bei intravenöser Injektion. Es erzeugt Atemlähmung, Herzstillstand in Diastole. Es wirkt als Muskelgift offenbar direkt auf den Herzmuskel, nicht über den Vagus.

Ein mit Carpain allem Anscheine nach identisches Alkaloid fand Wester¹ in der Caricacee *Vasconcellea hastata*.

34. Cactaceen

Über Anhalonium-Alkaloide s. S. 136 und 474. Alkaloidspuren hat Heffter 1896 auch in verwandten Cactaceen gefunden; so ein krampferzeugendes Alkaloid in *Cereus peruvianus*. Ganz aufgeklärt wurde neuerdings das Alkaloid, das Heyl² 1901 bei *Cereus Pecten aboriginum* fand und das er Pectenin nannte. Späth und Kuffner³ konnten nämlich die Identität dieser Base mit dem Carnegin von *Carnegie gigantea* (*Cereus giganteus*) feststellen. Dem Carnegin kommt nach Heyl⁴ die Zusammensetzung $C_{13}H_{19}NO_2$, nach Späth⁵ die nebenstehende



Konstitution zu. Carnegin ist somit den Anhaloniumbasen, die ebenfalls einfache Isochinolinderivate darstellen, sehr nahe verwandt, insbesondere dem Pellotin, $C_{13}H_{19}NO_3$. Nach Heyl enthält Carnegin 2 Methoxylgruppen. Späth konnte die Konstitution durch die Synthese sicherstellen.

Es wurde N-Acetyl-homoveratrylamin in Toluol mit Phosphorpentoxyd gekocht, das entstandene Isochinolinderivat methyliert und dann reduziert. Dieses synthetisierte Carnegin stimmt mit dem natürlichen vollkommen überein, denn auch das natürliche ist trotz seines asymmetrischen C-Atoms optisch inaktiv. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse beim Pellotin. Späth nimmt als Ursache an, daß diese Verbindungen in der Pflanze aus der entsprechenden aromatischen Aminosäure entstehen, die erst entcarboxyliert wird und dadurch ein optisch inaktives Material für die nachfolgende Kondensation mit Acetaldehyd zum Tetrahydro-Isochinolinderivat liefert.

Carnegin bildet einen stark alkalisch reagierenden farblosen Sirup, der sich leicht unter teilweiser Zersetzung rötlichbraun färbt. Das salzsaure Salz, F.207°, bildet aus Äther Nadeln. Das Alkaloid erzeugt eine

1) D. H. Wester, Ber. d. pharm. Ges. **24**. 123 (1914).

2) G. Heyl, Arch. d. Pharm. **239**. 451 (1901).

3) E. Späth u. F. Kuffner, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 2242 (1929).

4) G. Heyl, Arch. d. Pharm. **266**. 668 (1928).

5) E. Späth u. J. Passl, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 1021 (1929).

Steigerung der Reflexerregbarkeit und anschließend tetanische Krämpfe (Versuche an Fröschen, Heffter, cit. bei Heyl).

In einer weiteren *Cereus*-Art, *Cereus Sargentianus* oder *Pilocereus Sargentianus* fand Heyl 1901 (l. c.) in reichlicher Ausbeute (6—7 % der Droge) das Pilocerein, $C_{30}H_{44}N_2O_4$ (?). Amorph. Auch die Salze kristallisieren nicht. F. unscharf 82—86°. Giftig.

35. Myrtaceen

Über Granatbaum-Alkaloide s. S. 279.

Jambosin, $C_{10}H_{15}NO_3$, von Gerrard¹ 1884 aus der Rinde von *Myrtus Jambosa*² isoliert. Geschmacklose Kristalle. F. 77°. Löslich in Alkohol und Chloroform.

36. Umbelliferen

Die große Familie der Doldengewächse führt nur wenige alkaloidhaltige Pflanzen. In erster Linie ist es der gefleckte Schierling, *Conium maculatum*, dessen Alkaloide, Coniin und Nebenbasen, bei den Piperidinderivaten (s. S. 272) besprochen wurden. Der Gartenschierling oder die Hundspetersilie, *Aethusa cynapium*, enthält ein ähnliches Alkaloid, das dem Geruche, den chemischen und physiologischen Eigenschaften nach auch Coniin selbst sein könnte.³ Der Giftstoff des Wasserschiefelings, *Cicuta virosa*, hingegen ist das stickstofffreie und neutrale Cicutoxin, $C_{19}H_{26}O_3$.⁴

Die Mohrrübe, *Daucus carota*, enthält eine Spur einer Base, die nicht näher untersucht wurde, in den Samen; in den Blättern ist Pyrrolidin gefunden und eine flüssige, flüchtige Base, die Daucin genannt wurde.⁵ Daucin, $C_{11}H_{18}N_2$, ist ein nicotinähnlich riechendes Öl, das aber kein Pyrroliderivat zu sein scheint. Leicht in Wasser, Alkohol und Äther lösliche, starke Base. Kp. 240—250°. Rechtsdrehend.

Kleine Mengen flüchtiger Alkaloide dürften noch in mehreren Umbelliferen auftreten. Nach alten Angaben ist im Kraut der Kerbelrübe, *Chaerophyllum bulbosum*, das giftige Chaerophyllin (Polstorff 1839) vorhanden, in den Früchten der Pastinake, *Peucedanum sativum*, das Pastinacin (Wittstein 1839) usw. H. W. van Urk⁶ hat in Nachprüfung dieser letztgenannten Angabe in den Früchten keine flüchtige Base gefunden, dagegen in allen Pflanzenteilen Spuren eines nicht flüchtigen Alkaloids, welches bei empfindlichen Menschen Hautreize erzeugte.

1) A. W. Gerrard, *Pharmac. Journ.* **14**. 717 (1884).

2) Synonima: *Jambosa vulgaris*, *Eugenia Jambos*.

3) F. B. Power u. F. Tutin, *Journ. Amer. Chem. Soc.* **27**. 1461 (1905).

4) Neuere Literatur: C. A. Jacobson, ebd. **37**. 916 (1915). — E. Švagr, *Chem. Listy*, **17**. 109 (1923).

5) A. Pictet u. G. Court, *Ber. d. d. chem. Ges.* **40**. 3771 (1907).

6) H. W. van Urk, *Pharm. Weekbl.* **56**. 1390 (1919). — **57**. 883 (1920).

37. Ericaceen

Diese Familie gilt als völlig alkaloidfrei. Nach Bodinus¹ enthalten aber Heidekrautblüten (*Erica*, *Calluna vulgaris*), einen alkaloidartigen Stoff, den er Ericodin in nannte. Ob es sich um eine spezifische Base handelt, ist fraglich.

38. Loganiaceen

Alkaloide der indischen Strychnosarten: Strychnin und Nebenbasen s. S. 444. Alkaloide der südamerikanischen Strychnosarten: Curarin und Curarebasen s. S. 624.

Bakankosin, $C_{16}H_{23}NO_8 + H_2O$, ist ein stickstoffhaltiges Glukosid der bei den Eingeborenen von Madagaskar Bakanko genannten Strychnos *Vacacoua*. Farblose Nadeln, F. 157°; rechtsdrehend. Die Hydrolyse liefert Traubenzucker und eine Verbindung $C_{10}H_{13}NO_3$, die ebensowenig giftig ist, als das Glukosid.²

Trotz wiederholter Untersuchungen noch sehr ungenügend erforscht sind die Alkaloide des in Nordamerika heimischen gelben Jasmins (*Gelsemium sempervirens*). Die in Nordamerika als Heilmittel benutzte Wurzel enthält das kristallisierbare Gelsemin (Wormley 1870, Gerrard 1883), daneben aber noch amorphe Basen (Gelseminin, Thompson 1887). Gelsemin wurde die Zusammensetzung $C_{22}H_{26}N_2O_8$ ³ oder $C_{20}H_{22}N_2O_4$ ⁴ gegeben. G. Hahn⁵ kündigt eine Untersuchung an, die die Zugehörigkeit oder eventuelle Identität der folgenden Alkaloide mit den Yohimbe-Alkaloiden dartun soll: Corynanthin, „Gelseminin“ und Quebrachin (s. unten). Danach scheint auch für Gelsemin die Formel $C_{21}H_{26}N_2O_3$ zu gelten. Bezüglich der Nomenklatur der Gelsemium-Alkaloide herrscht noch immer Verwirrung. Das Alkaloid, das Hahn Gelseminin nennt, ist offenbar das kristallisierende, das wir hier Gelsemin nennen.

Sayre⁶ unterscheidet 3 Alkaloide: das kristallisierende Gelsemin, das mit dem Merckschen kristallisierenden Gelseminin identisch ist, das amorphe Gelseminin, für welches er, um Verwechslungen zu vermeiden, den Namen Sempervirin vorschlägt und schließlich das amorphe Gelsemoidin. Die beiden letztgenannten, insbesondere das Sempervirin,

1) F. Bodinus, Apoth.-Zeitg. **33**. 151 (1918).

2) J. Laurent, Journ. Pharm. Chim. **25**. 225 (1907). — E. Bourquelot und H. Hérissey, Compt. rend. de l'acad. **144**. 575 (1907). — **147**. 750 (1908).

3) L. Spiegel, Ber. d. d. chem. Ges. **26**. 1045 (1893). — Göldner, Ber. d. pharm. Ges. **5**. 330 (1895). — Göldner u. L. Spiegel, Apoth.-Zeitg. **1895**, S. 113.

4) Ch. W. Moore, Journ. chem. Soc. **97**. 2223 (1910). — **99**. 1231 (1911).

5) G. Hahn, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 1681 (1927).

6) S. E. Sayre, Pharm. Journ. (4) **32**. 242 (1911). — Journ. Amer. Pharm. Assoc. **8**. 708 (1919).

sollen sedative bis hypnotische Wirkung besitzen. Nach Cushny¹ wirken die amorphen Alkaloide stärker als das kristallisierte Gelsemin. Sie töteten schon in Dosen von 0,001 g intravenös Kaninchen durch Atemlähmung. Frösche werden zentral gelähmt und im Sinne der Curare-Wirkung an den Endigungen der motorischen Nerven. Die Alkaloide erzeugen ferner Mydriasis und Akkommodations-Lähmung.

Das kristallisierende Gelsemin ist für Säugetiere kaum giftig; beim Frosch erzeugen 10 mg strychninartige Krämpfe. Gelsemin kristallisiert mit einem Molekül Kristall-Aceton in Prismen, F. 178°. Wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol, Äther und Chloroform. $[\alpha]_D = +16^\circ$. Das salzsaure und bromwasserstoffsäure Salz ist kristallisiert und in Wasser ziemlich schwer löslich. Einsäurige, tertiäre Base. Enthält eine Hydroxyl-, keine Methoxylgruppe. Mit Salzsäure erhitzt entstehen unter Wasseraufnahme neue Basen. Die botanische Verwandtschaft, ähnliche Bruttoformel und die strychninartige Wirkung lassen konstitutive Analogien zu den Strychnos-Alkaloiden vermuten.

39. Apocynaceen

Von den zahlreichen Alkaloiden dieser Pflanzenfamilie ist noch keines in seiner chemischen Konstitution erkannt worden.

Alkaloide von Wrightia-Arten — Conessin

Conessin (Wrightin), $C_{24}H_{40}N_2$, aus der sogenannten Conessin-Rinde von *Wrightia antidysenterica* (*Holarrhena antidys.*, *Nerium antidys.*) wurde zuerst von R. Haines (1858) und J. Stenhouse (1864) in unreinem Zustand aus Samen und Rinde der genannten Pflanze isoliert. In reiner Form gewann das erst Wrightin genannte Alkaloid Warnecke (1886), der auch die richtige Bruttoformel ermittelte. Das gleiche Alkaloid fanden 1886 K. Polstorff und P. Schirmer in der Rinde von *Holarrhena africana*, in der schon 1878 Faust ein Alkaloid angegeben hatte. In neuerer Zeit befaßten sich mit der chemischen Erforschung des Conessins Ulrici², Giemsa und Halberkann³, Pyman⁴, Ayyar und Simonsen⁵, Späth und Hromatka.⁶

Conessin kristallisiert aus Aceton in großen, farblosen prismatischen Tafeln oder in Nadeln, aus Äther und Petroläther in rechteckigen, abgeschragten Platten und in Nadeln. F. 123—124°. Wenig löslich in Wasser, leicht in organischen Solventien. Sublimierbar. In alkoholischer

1) A. Cushny, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**. 49 (1893).

2) F. Ulrici, Arch. d. Pharm. **256**. 57 (1918).

3) G. Giemsa und J. Halberkann, ebd. **256**. 201 (1918).

4) F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. **115**. 163 (1919).

5) D. D. Kanga, P. R. Ayyar u. J. L. Simonsen, ebd. **129**. 2123 (1926).

6) E. Späth u. O. Hromatka, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 126 (1930).

Lösung rechtsdrehend, $[\alpha]_D = \text{ca.} + 20^\circ$, in Chloroform schwach linksdrehend. Zweisäurige, bitertiäre Base. Reagiert alkalisch, schmeckt bitter, kratzend.

Nach Ulrici und Giemsa und Halberkann sind an den Stickstoffatomen 4 CH_3 -, nach Pyman nur 3 CH_3 -Gruppen vorhanden. Oxydation mit Jodsäure liefert Dioxyconessin, $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$, das weiter mit Chromsäure zu einer Lactonsäure, $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4$, und Dimethylamin oxydiert werden kann.

Der Abbau nach Hofmann, der wiederholt untersucht wurde, führt zu Apoconessin, $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}$, das 2 CH_3 -Gruppen am verbliebenen Stickstoffatom enthält. Conessin enthält eine Doppelbindung; Reduktion mit Palladium liefert Dihydroconessin. Apoconessin kann zu Hexahydro-apoconessin hydriert werden. Beim Hofmannschen Abbau sind nämlich weitere Doppelbindungen hinzugekommen, eine bei der Ablösung von Trimethylamin und Wasser (des ursprünglichen, nichtcyklischen $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Komplexes), die zweite bei der Öffnung des Rings unter Bildung einer $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe im 1. Stadium des Abbaus. Conessin enthält demnach das 2. Stickstoffatom in einem einfachen heterocyklischen Ring. Es enthält nach diesen Folgerungen von Späth und Hromatka an diesem 2. Stickstoffatom nur eine CH_3 -Gruppe, im ganzen also 3, wie Pyman angegeben hatte. In der ersten Stufe der erschöpfenden Methylierung sind also je eine CH_3J -Gruppe an die beiden Stickstoffgruppen addiert worden.

In der 2. Stufe ließ sich nach Hofmann nur eine Base, keine stickstofffreie Verbindung gewinnen. Wie in analogen Fällen des Alkaloid-Abbaus gelang es aber durch Reduktion mit Natrium-Amalgam nach Emde weiter zu kommen: Unter Abspaltung von Trimethylamin konnte das methylierte Apoconessin so in eine Verbindung $\text{C}_{21}\text{H}_{30}$ übergeführt werden. Diese Verbindung nahm nur 6 Wasserstoffatome auf, gemäß den anzunehmenden Doppelbindungen, ließ sich aber nicht weiter hydrieren, was gegen die Annahme eines Benzolrings im Conessin spricht. Das Verhalten bei der Eliminierung der Stickstoffatome durch erschöpfende Methylierung hätte sonst für die Gegenwart einer N-Methyl-tetrahydroisochinolin-Verbindung gesprochen. Also dürfte im Conessin (nach Späth und Hromatka) eine Kombination von 4 hydrierten carbocyclischen Ringen vorliegen, an welche ein Ring mit einem Stickstoffatom als Ringglied angeschlossen ist.

Conessin wird von mehreren Alkaloiden begleitet. In der *Wrightia antidys.* wahrscheinlich von 3 Alkaloiden: Holarrhenin, Kurchin und Kurchicin.

Holarrhenin, $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$, wurde zuerst von Pyman¹ in der afrikanischen *Holarrhena Congolensis* aufgefunden, wo es ebenfalls das

1) F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. **115**. 163 (1919).

Conessin begleitet. Ist jedenfalls dem Conessin auch chemisch ganz nahe verwandt, dürfte nach Pyman die 3 Methylgruppen an den Stickstoffatomen in gleicher Verteilung besitzen. Der Sauerstoff ist in der Form der Hydroxylgruppe enthalten. Holarrhenin bildet Nadeln, F. 197°; linksdrehend.

Beide Alkaloide wurden schon 1915 von Burn¹ pharmakologisch verglichen; die lokal-anästhetische Wirkung wurde ohne praktische Bedeutung gefunden, weil die subcutane Injektion Nekrosen hervorrufen soll. Neuerdings haben aber die therapeutischen Wirkungen der Droge wieder starkes Interesse gefunden. Die neuerlichen Untersuchungen haben zur Auffindung der beiden Nebenalkaloide geführt, die nach dem indischen (bengalischen) Namen der Rinde „Kurchi“ bezeichnet wurden.²

Kurchicin bildet Nadeln aus Chloroform und Petroläther, F. 175°, $[\alpha]_D = \text{ca.} -10^\circ$ (Chloroform). Kurchin kristallisiert aus Äther in Nadeln, F. 75°. Es bildet den Hauptanteil, ist aber der leichten Löslichkeit wegen schwer zu isolieren. Die beiden Alkaloide können in einer Ausbeute von 1,3 % aus der Rinde gewonnen werden.

Die älteren pharmakologischen Untersuchungen von Keidel³, der offenbar ein wenig reines Präparat benutzte, sind nach Giemsa und Halberkann (l. c.) als überholt zu betrachten. Keidel hatte behauptet, daß Conessin in kleineren Gaben als Morphin beim Warmblütler giftig wirke; Hunde sollten schon auf 0,015 g subcutan in Schlaf verfallen. Indessen scheint Conessin überhaupt auf Warmblütler nicht narkotisch zu wirken, wie auch Burn angab. Ein Erwachsener vertrug während 7 Tagen in Dosen von 0,2 g gegebenes Conessin in einer Gesamtmenge von 3,4 g Base; ein anderer, der je 0,1 g auf einmal erhielt, erbrach und fühlte sich unwohl nach Einnahme von etwa 0,3—0,4 g.

Die Conessin-haltige Rinde und die Samen der Pflanze, die in ganz Indien und Burma vorkommt, werden von der einheimischen Bevölkerung gegen Magenstörungen, Dysenterie, Lungenleiden u. a. verwendet. Eine genauere Untersuchung des Verhaltens des Conessins gegen Protozoen und Bakterien⁴ zeigte, daß *Paramaecium caudatum* schneller und auch in geringerer Konzentration als durch Emetin abgetötet wird. Die gleiche Wirkung zeigt auch Holarrhenin. Die Wirkung ist nur im alkalischen Medium vorhanden. Andere freilebende Amöben wie *Proteus* und *Limax*, die von Emetin erst in Konzentrationen von 1:2000 getötet werden, gehen in alkalischen Conessin-Lösungen bei Verdünnungen bis zu 1:280 000 ein. Gegenüber *Trichomonas hominis* sind aber weder Emetin noch Conessin wirksam.

1) J. H. Burn, Journ. Pharm. and exp. Therap. 6. 305 (1915).

2) S. Ghosh u. N. N. Ghosh, Journ. Indian. Chem. Soc. 5. 477 — Chem. Zentralbl. 8, II. S. 2258.

3) A. Keidel, Dissertat. Göttingen 1878.

4) R. N. Chopra, J. C. Gupta, J. C. David u. S. Ghosh, Indian Med. Gaz. 62. 132 (1927). — Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. 41. 618 (1927).

Während Emetin *Entamoeba histolytica* nur bis zu Verdünnungen von 1:200 000 tötete, vermag Conessin noch bis zu Verdünnungen von 1:280 000 zu wirken. Auf die Bakterien der enteritischen Gruppe hat Conessin keinen Einfluß. Auf Fermente wie Ptyalin, Pepsin und Trypsin wirkt Conessin stark hemmend.

Subcutane und intramuskuläre Injektionen von Conessinsalzen rufen wohl leichte Entzündungen, aber keine Hämorrhagien oder Nekrosen, wie früher behauptet wurde, hervor. Bei intravenösen Injektionen kommt es zu depressiven Erscheinungen am Herzen, Überleitungsstörungen, bei höheren Dosen Arrhythmie u. ä. Am isolierten Herzen bleiben noch Verdünnungen von 1:120 000 ohne Einfluß, womit sich auch erklärt, daß sich bei subcutaner oder intramuskulärer Verabreichung keine Herzschiädigung bemerkbar macht. Unter diesen Umständen wird eben offenbar diese Konzentration nicht überschritten, die aber nach obigem ausreicht, um die spezifische Wirkung auf die Entamoeben zu entfalten.

Die Hoffnungen, die man auf die Bekämpfung der Amöbendysenterie durch Conessin setzt, gründen sich nicht nur auf diese experimentellen Beobachtungen, sondern auch darauf, daß die Alkaloide der *Holarrhena antidys.* zu einem Bruchteil des Preises geliefert werden können, wie jene der *Ipecacuanha*. Es wurden auch bereits verschiedene Conessinsalze therapeutisch geprüft. Die gesamten Alkaloide bewähren sich aber besser als Conessin allein.¹ Dadurch kann auch eine weitere Verbilligung des Präparates erfolgen. Nach Majumdar gibt man bei akuten Fällen von Amöbendysenterie bis 0,12 g der Totalalkaloide intramuskulär oder 0,18—0,24 g täglich oral. Die Behandlung dauert 7—10 Tage. Nach Henry und Brown² bewährte sich in vivo die Droge besser als das isolierte Alkaloid.³ Man verwendet vorteilhaft den in Tabletten gepreßten Extrakt der Droge, da die flüssige Form unangenehm schmeckt. Auf diese Weise kann man den ungenügenden Effekt von Emetin-Kuren der Amöbendysenterie wirksam verstärken.

Es ist noch nicht ganz sichergestellt, ob die bessere Wirkung der Samen und der Rinde einzig auf deren Alkaloidgehalt zurückzuführen ist. Es fiel auf, daß die Wirkungen kleiner Mengen der Drogen jene der in ihnen enthaltenen Alkaloide überschreite.⁴ Der Extrakt der Samen be-

1) H. W. Acton u. R. N. Chopra, *Indian Med. Gaz.* **64**. 487 (1929). — A. R. Majumdar, *ebd.* **65**. 80 (1930).

2) T. A. Henry u. H. C. Brown, *The Lancet* **1928**, I. S. 108. — *Trans. Royal Soc. Trop. Med.* **17**. 61, 381 (1923).

3) Als Alkaloide der *Holarrhena* werden hier genannt Conessin, Holarrhenin und Oxyconessin.

4) Die geringere Wirkung der isolierten Alkaloide ist vielleicht auf deren ungenügende Resorption bei zu schnellem Durchgang zurückzuführen. Majumdar empfiehlt die gleichzeitige Verabreichung konstipierender Drogen.

wirkte Tonussteigerung der glatten Muskulatur von Darm und Uterus des Kaninchens und Meerschweinchens. Gepulverte Samen in Mengen von 1—5 g pro Tag bedingten deutliche klinische Besserung in 57% der Fälle von Amöbendysenterie, in 20% der Fälle von Dysenterie andern Ursprungs und in 61% der Fälle nicht-dysenterischer Diarrhöen. Mit Rinden-Präparaten wurden gebessert oder geheilt einmal 26 Fälle unter 30, ein anderes Mal 51 unter 67 Fällen von Amöbendysenterie, 9 von 20 Fällen mit nicht-dysenterischer Diarrhöe.¹

In einer Studie zur Chemotherapie der Tuberkulose prüften G. Meissner und E. Hesse² 2000 Substanzen auf ihre abtötende Wirkung gegen Tuberkulose-Bacillen. Von 145 untersuchten Alkaloiden hemmten das Wachstum der Bacillen nur Conessin, Harmin und mehrere Chininderivate (α -Isochinin, Äthylapochinin und Aminohydrochinin). Eigentümlicherweise erwies sich aber nur ein Conessin-Präparat unter 3 Präparaten verschiedenen Ursprungs wirksam.³

Alkaloide der Quebrachorinde. — Quebrachin

Die Rinden verschiedener Bäume aus der Familie der Apocynaceen werden in ihrer Heimat ähnlich der Chinarinde als Fiebermittel verwendet. Hierzu gehören die „weiße Quebracho-Rinde“ und die „Payta-Rinde“ die von *Aspidosperma*-Arten stammen.

Die weiße Quebracho-Rinde⁴ von *Aspidosperma Quebracho* (blanco) wird in Südamerika verwendet. Sie enthält 0,3—1,4% Alkaloide, und zwar das 1878 von Fraude aufgefundene *Aspidospermin*, das 1880 von Hesse⁵ isolierte *Quebrachin*, während die Nebenbasen noch unvollkommen definiert sind. Hesse gab noch 4 weitere Alkaloide an, das *Quebrachamin*, das *Aspidospermatin*, das *Aspidosamin* und das *Hypoquebrachin*. Nach Ewins⁶ sind aber diese beiden letzterwähnten nur unreine Zersetzungsprodukte von *Aspidospermin*. Ewins beschrieb an deren Stelle zwei andere Alkaloide, die er aber nicht benannte.

Auf den Chemismus dieser Alkaloide fiel sehr interessantes Licht durch die Entdeckung von Fournéau und Page⁷, daß *Quebrachin* mit

1) The Lancet, 1928, I. S. 38.

2) G. Meissner u. E. Hesse, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 147. 339 (1930).

3) Unwirksam waren Präparate, die von den jüngsten Experimental-Untersuchungen stammten (Prof. E. Späth, Wien; Prof. Kanga, Ahmedabad), die also die größte Gewähr für die Reinheit des Präparates brachten.

4) Zum Unterschiede von der ebenfalls alkaloidhaltigen roten *Quebracho-Rinde*, die von einer *Anacardiacee* stammt (s. S. 757). Der gleiche Vulgärname erklärt sich aus der Ableitung des Wortes. Beide Pflanzen stammen aus Argentinien; *hácha quebrár* bedeutet soviel wie „Beil brechen“ und deutet auf die Härte des Holzes.

5) O. Hesse, Ber. d. d. chem. Ges. 13. 2308 (1880). — Annal. d. Chem. 211. 249 (1882).

6) A. J. Ewins, Journ. chem. Soc. 105. 2738 (1914).

7) E. Fournéau u. H. J. Page, Bull. Scienc. pharmac. 21. 7 (1914). — Eine beson-

Yohimbin identisch sei. Da aber die Stammpflanze der Yohimbe-Rinde, *Corynanthe Yohimba*, eine Rubiacee ist, würde hier der ganz seltene Fall vorliegen, daß ein höhermolekulares Alkaloid von offenbar ganz eigener Konstitution in verschiedenen Pflanzenfamilien auftrete. Der Fall ist daher von verschiedenen Seiten näher untersucht worden. Filippi¹ gab an, daß im pharmakologischen Verhalten die beiden Alkaloide Quebrachin und Yohimbin trotz sehr weitgehender Übereinstimmung doch kleine Unterschiede aufweisen, während später Raymond-Hamet² vollkommene Identität der Wirkung feststellte.

G. Hahn³ hat die sehr weitgehende Übereinstimmung zwischen den Alkaloiden und auch deren Derivaten bestätigt. Es liegt danach jedenfalls eine Isomerie vor; es dürften noch feine Unterschiede bestehen, die indessen noch geringer zu sein scheinen, als jene zwischen Yohimbin und den es begleitenden Isomeren (s. unten).

Aspidospermin, $C_{22}H_{30}N_2O_2$, bildet aus Alkohol Nadeln, F. 208°, sublimiert bei vermindertem Druck. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln. $[\alpha]_D = \text{ca.} -100^\circ$ (in Alkohol). Es ist eine schwache Base, die nur mit zweibasischen Säuren kristallisierte Salze liefert. Wahrscheinlich einsäurig, tertiär.

Nach Ewins (l. c.) läßt sich durch Kochen mit Salzsäure eine an einem der Stickstoffatome gebundene Acetylgruppe abhydrolysieren. Das zweite Sauerstoffatom ist als OCH_3 -Gruppe vorhanden. Die Abspaltung dieser Gruppe führt das Des-acetyl-aspidospermin, $C_{20}H_{28}N_2O$, in Aspidosin, $C_{19}H_{26}N_2O$, über, während Acetylierung Aspidospermin zurückgewinnen läßt. Eine NCH_3 -Gruppe ist nicht vorhanden, vielmehr scheint das 2. Stickstoffatom als Iminogruppe aufzutreten. Oxydation mit Chromsäure liefert die Base $C_{15}H_{24}N_2O_2$.

Ewins nahm an, daß ein reduzierter Chinolinring vorhanden sei. Nach E. Field⁴ deutet die Farbreaktion mit Ehrlichs Reagens und die Farbe des Pikrats auf ein Indolderivat. Offenbar ist ein Benzolring vorhanden, denn das sehr ähnliche Quebrachamin gab mit Salpetersäure oxydiert Pikrinsäure. Aspidospermin und Quebrachamin haben ähnliche physiologische Wirkungen wie Yohimbin bzw. Quebrachin und dürften wohl auch die gleichen Ringsysteme enthalten.

dere Untersuchung bestätigte, daß *Corynanthe Yohimba* tatsächlich eine Rubiacee sein müsse. Die Yohimbepflanze wurde früher für eine Apocynacee gehalten (*Tabernaemontana*-Arten).

1) E. Filippi, Arch. d. Farmacol. speriment. **23**. 107 (1917).

2) Raymond-Hamet; Compt. rend. Soc. Biol. **96**. 2 (1927). — Compt. rend. de l'acad. **187**. 142 (1928).

3) G. Hahn, Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 1681 (1927).

4) E. Field, Journ. chem. Soc. **125**. 1444 (1924).

Quebrachamin dürfte nach Field der Formel $C_{19}H_{26}N_2$ entsprechen und ein der Sauerstoffatome beraubtes Aspidosin darstellen. Hesse beschrieb es als in Blättchen kristallisierend, F. 142° .

Quebrachin, $C_{21}H_{26}N_2O_3$, entspricht als freie Base, wie in verschiedenen Salzen im Schmelzpunkt sowie im optischen Verhalten dem Yohimbin (s. d.). Unterschiede ergeben sich beim Vergleich der durch Verseifung erhaltenen Aminosäuren (Hahn, l. c.). Die Verseifung des Quebrachins, das ein Methylester ist, führt zur Quebrachosäure, $C_{20}H_{24}N_2O_3$, die in derselben Form kristallisiert wie die Iso-yohimboasäure, das Verseifungsprodukt des Iso-yohimbins und auch bei $269-270^\circ$ wie diese schmilzt (Yohimboasäure, F. $259-260^\circ$). Trotzdem sollen Quebrachosäure und Iso-yohimboasäure nicht identisch sein, da ihre Drehungen in Pyridinlösung nicht ganz zusammenstimmen¹, auch nicht die durch Verestern mit Alkohol und Salzsäure erhaltenen Basen, d. h. mit Methylalkohol werden die Alkaloide regeneriert, Quebrachin mit dem Schmelzpunkt $234-235^\circ$, Iso-yohimbin F. $239-240^\circ$. Merkwürdigerweise zeigen die Äthylester der Quebracho- und der Yohimboasäure keinen Unterschied. Sie schmelzen beide bei 189° , ohne sich gegenseitig zu deprimieren.

Weitere physikalische und pharmakologische Eigenschaften s. bei Yohimbin.

Die von Ewins bestrittenen Alkaloide haben nach Hesse folgende Kennzeichen: Hypoquebrachin, $C_{21}H_{26}N_2O_2$, starke Base, die gelbe Salze bildet. Nicht kristallisierend. Aspidosamin, $C_{22}H_{28}N_2O_2$, undeutlich kristallisierend, F. gegen 100° . Reagiert alkalisch, schwach bitter.

Aspidospermatin, $C_{22}H_{28}N_2O_2$, das kristallisierende Isomere des vorigen. F. 162° , $[\alpha]_D = -73^\circ$. Wenig löslich in Wasser, leicht in Alkohol, Äther und Chloroform. Starke Base; bitter.

Von den beiden von Ewins gefundenen Basen kristallisiert die eine aus Essigester in Oktaedern, F. $176-177^\circ$, in Chloroform schwer löslich; die andere, in Äther wenig löslich, bildet aus Petroläther Prismen, F. $149-150^\circ$.

Unter den Alkaloiden soll Quebrachin das wirksamste sein. Filippi (l. c.) fand es giftiger als Yohimbin. Die Alkaloide wirken ähnlich. Sie erregen das Atemzentrum und das Brechzentrum. Größere Dosen lähmen die Atmung, das Herz.²

1) Für Quebrachosäure $[\alpha]_D^{17} = +138,8^\circ$, Iso-yohimboasäure $[\alpha]_D^{20} = +147^\circ$.

2) Die ältere Literatur über die Wirkungen der Droge und der Quebrachoalkaloide s. besonders bei Penzoldt, Monographie, Erlangen 1881. — Annal. d. Chem. **211**. 271 (1882). — Ch. Eloy u. H. Huchard, Arch. de physiol. norm. et pathol. **8**. 236 (1886). — G. Gutmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**. 451 (1881) [Aspidospermin]. — E. Harnack u. H. Hoffmann, Zeitschr. f. klin. Med. **8**. 471 (1884). — D. Cow, Journ. Pharm. and exp. Ther. **5** 341 (1914). — Zusammenstellung und therapeutische Angaben s. E. Mercks Jahresber. **1916**, S. 31 (Aspidospermin); **1917/18**, S. 53 (Quebrachin).

Alkaloide der Payta-Rinde

In der sogenannten Payta- oder weißen China-Rinde, die auch von einem Baume der Gattung *Aspidosperma* gewonnen wird, fand Hesse¹ die beiden isomeren Alkaloide Paytin und Paytamin, $C_{21}H_{24}N_2O$. Paytin kristallisiert aus Alkohol in Prismen, F. 156°. Wenig löslich in Wasser, leicht in organischen Lösungsmitteln. Linksdrehend. Reagiert stark alkalisch, schmeckt sehr bitter. Paytamin ist amorph und bildet auch amorphe Salze. Scheint ein Umlagerungsprodukt des Paytins zu sein.

Von Peckolt² ist das Vorkommen von *Aspidospermin* noch in mehreren *Aspidosperma*-Arten angegeben worden.

Ibogain (Ibogin), $C_{26}H_{32}N_2O_2$ oder $C_{26}H_{33}N_3O$ ist das wirksame Prinzip der Rinde, des Holzes und insbesondere der Wurzel von *Tabernanthe iboga*, welche im Congogebiet als Anregungsmittel unter dem Namen „Ibogo“ oder „Abua“ verwendet werden. Das Alkaloid wurde gleichzeitig von Dybowski und Landrin³, sowie von Haller und Heckel⁴ isoliert und beschrieben. Es kristallisiert in gelben Prismen. F. 152°, $[\alpha]_D = -48^\circ$; unlöslich in Wasser, löslich in organischen Lösungsmitteln. Reagiert stark alkalisch. Wirkt anregend und lokal anästhesierend, erzeugt auf der Zunge ein ähnliches Gefühl wie Cocain. Größere Dosen wirken berauschend und erzeugen Krämpfe.

Das salzsaure Salz wurde als *Ibogainum hydrochloricum*⁵ in Dosen von 0,01—0,03 g täglich von französischen Ärzten bei Influenza, Neurasthenie, Herzaffektionen, wie es heißt, erfolgreich verwendet. Das Kauen der Wurzel spielt im Congostaat auch im Dienst des Fetischismus eine bedeutende Rolle.

Alkaloide der *Alstonia*-Rinden. Die in Australien als Fiebermittel benutzte Rinde von *Alstonia constricta* enthält das schon 1863 von Palm isolierte Alstonin, das später Chlorogenin genannt wurde; die Zusammensetzung soll der Formel $C_{21}H_{20}N_2O_4 + 3\frac{1}{2}H_2O$ entsprechen. Es bildet eine braune, amorphe, wasserlösliche Masse. Ebenfalls amorph ist das Porphyrin, $C_{21}H_{25}N_3O_2$. Das kristallisierende Alstonidin ist nicht analysiert worden.⁶

Nicht viel besser untersucht sind die Alkaloide der Rinde der *Alstonia scholaris* (Dita-Rinde) und der *Alstonia spectabilis* (Poelé-Rinde). Auch die Kenntnis dieser Basen verdankt man vornehmlich O. Hesse.⁷

1) O. Hesse, Ber. d. d. chem. Ges. **10**. 2161 (1877). — Annal. d. Chem. **154**. 287 (1870). — **166**. 272 (1873). — **211**. 280 (1882).

2) Th. Peckolt, Ber. d. pharm. Ges. **19**. 525 (1909).

3) J. Dybowski u. E. Landrin, Compt. rend. de l'acad. **133**. 748 (1901).

4) A. Haller u. E. Heckel, ebd. **133**. 850 (1901). — Lambert u. E. Heckel, ebd. **133**. 1236 (1901).

5) s. Pharmaz.-Zeitung. **1905**, S. 897.

6) O. Hesse, Annal. d. Chem. **205**. 360 (1880).

7) O. Hesse, ebd. **203**. 147, 162 (1880). — **234**. 353 (1886).

Ditamin, $C_{16}H_{19}NO_2$, amorph, F. 75° . Reagiert alkalisch sehr bitter. Echitenin, $C_{30}H_{27}NO_4$, F. 120° , ebenfalls amorph und amorphe Salze bildend. Der Name stammt von der anderen Bezeichnung der *Alstonia scholaris* als *Echites scholaris*. Etwas besser bekannt ist das kristallisierende Echitamin, $C_{22}H_{28}N_2O_4$; kristallisiert mit vier und mit einem Molekül Wasser. Leicht löslich in Wasser und Alkohol. Reagiert stark alkalisch; linksdrehend. Wirkt lähmend und blutdrucker-niedrigend.

Goodson und Henry konnten das unveränderte Echitamin nicht kristallisiert erhalten. Es ist ein Methylester, der sehr leicht hydrolysiert wird. Beim Einengen der Lösung kristallisiert das Verseifungsprodukt, das Desmethyl-echitamin aus. Das salzsaure Salz des Echitamins kristallisiert aus Wasser in langen Nadeln, F. 295° , $[\alpha]_D^{15} = -58^\circ$. Echitamin enthält eine N-Methylgruppe und eine oder zwei freie Hydroxylgruppen. Die Glyoxylsäure-Reaktion (Blaufärbung) läßt einen Indolkern vermuten. Destillation mit Alkali liefert eine indolähnliche Base.¹

Die Poelé-Rinde, die wie die Dita-Rinde auf den malaiischen Inseln als Fiebermittel gilt, enthält außer den genannten Alkaloiden noch das kristallisierende Alstonamin von unbekannter Zusammensetzung.

Aus der Rinde von *Geissospermum Vellozii*, der Pereiro-Rinde, wird in Brasilien eine amorphe Substanz extrahiert, die als „Pereirin“ ein geschätztes Fiebermittel bildet. Eine amorphe Base gleichen Namens, die das wirksame Prinzip der Rinde darstellen soll, wurde wiederholt beschrieben. Nach Hesse² kommt ihr die Formel $C_{19}H_{24}N_2O$ zu.

Geissospermin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, von Hesse 1880 rein erhalten, kristallisiert mit einem Molekül Wasser, schmilzt unscharf gegen 160° . Unlöslich in Wasser und Äther, löslich in heißem Alkohol mit alkalischer Reaktion. $[\alpha]_D = -93^\circ$.

Vellosin, $C_{23}H_{28}N_2O_4$, von Freund und Fauvet³ 1894 aufgefunden, enthält zwei Methoxyle. Einsäurige, tertiäre Base, bildet körnige Kristalle, F. 189° . Unlöslich in Wasser, löslich in alkalischen Solventien. $[\alpha]_D = +23^\circ$. Sehr giftig. Seiner Zusammensetzung und dem physiologischen Verhalten nach dem Brucin verwandt.

In Apocynaceen wurden mehrfach weitere, sehr unvollkommen beschriebene Alkaloide gefunden. Diese Pflanzenfamilie ist besonders reich an stickstofffreien toxischen Glukosiden.⁴

1) J. A. Goodson u. Th. A. Henry, Journ. chem. Soc. **127**. 1640 (1925).

2) O. Hesse, Annal. d. Chem. **202**. 141 (1880).

3) M. Freund u. Ch. Fauvet, ebd. **282**. 247 (1894).

4) Wie der Strophanthine in Strophanthusarten und ähnlichen Herzgiften. Über die Herzgifte der *Thevetia* s. a. Fußnote S. 335.

40. Asclepiadaceen

Tylophorin, kristallisierendes Alkaloid aus den Wurzeln und Blättern von *Tylophora asthmatica*.¹

Morrenin, ein von Arata und Gelzer² aus dem Rhizom von *Morrenia brachystephana* gewonnenes Alkaloid, konnte auch von Perrot und Chevalier³ nur in geringer Menge und unreinem Zustand isoliert werden. Wurzel und Früchte dieser südamerikanischen Pflanze werden als die Milchsekretion förderndes Mittel („Tasi“) gebraucht. Dem Alkaloid kommt aber diese galaktogene Wirkung nicht zu. Es ist ein zentrales Reizmittel, das in höheren Dosen Krämpfe, dann zentrale Lähmung hervorruft.

Wahrscheinlich sind noch andere Asclepiadaceen alkaloidführend, so *Tylophora lutescens* (Greshoff 1899), *Chlorostigma* (*Chlorostigmin*). Die Giftstoffe sind zum Teil glukosidische Herzmittel.

41. Labiaten

Echte Alkaloide scheinen nicht vorzukommen, dagegen findet man hier häufig die heterocyklischen Betaine wie *Stachydrin*, *Betonicin*, *Trigonellin*.

42. Solanaceen

Atropin und Nebenalkaloide s. S. 286.

Alkaloide des Tabaks s. S. 335.

Solanin

Unter Solanaceen-Alkaloiden versteht man gewöhnlich die sehr giftigen, aber auch therapeutisch sehr nützlichen spezifischen Basen der Atropin-Gruppe. Die Gattung *Solanum* führt dagegen eine Gruppe anderer Alkaloide, die meist nur in kleiner Menge auftreten, auch wenig toxisch sind, die für die Therapie auch keine Bedeutung besitzen, dagegen wiederholt schon zu Massenvergiftungen führten, da sie sich, wie beim Keimen der Kartoffel, anhäufen können.

Das Alkaloid dieser *Solanum*-Arten wird gewöhnlich Solanin genannt. Es ist zuerst von Desfosses in unreiner Form im Jahre 1820 aus den Beeren des Nachtschattens (*Solanum nigrum*) isoliert worden. Wahrscheinlich sind die Solanine der verschiedenen *Solanum*-Arten nicht alle identisch. Sicherheit hierüber zu gewinnen ist recht schwierig, nicht nur wegen der geringen Ausbeute gerade aus den vom praktischen Standpunkt wichtigsten Ausgangsmaterialien, wie der Kartoffelknolle und der Frucht der Tomate; es kommen noch eine ganze Reihe erschwerender

1) D. Hooper, Pharm. Journ. **21**. 6 (1891).

2) P. Arata u. C. Gelzer, Ber. d. d. chem. Ges. **24**. 1849, 1851 (1891).

3) E. Perrot u. J. Chevalier, Bullet. gen. de Thérap. **158**. 913 (1909).

Momente dazu. Die Solanine sind sogenannte Gluko-Alkaloide, enthalten also den basischen Anteil, das Solanidin, an Zuckerarten gebunden. Bei den näher untersuchten Solaninen sind es nicht weniger als 3 solche Zuckerkomponenten. Die Solanine können sich daher sowohl durch die Zahl wie die Art dieser Zucker unterscheiden, wahrscheinlich sind aber auch die Solanidine der verschiedenen Pflanzen nicht identisch. Die isolierten Präparate können ferner verunreinigt sein durch die Produkte des vollkommenen oder des partiellen Abbaus, also durch Solanidin und einfachere Solanidin-Glukoside. Es sollen auch hochmolekulare Solanine (s. Solanein) nebeneinander vorkommen.

Hier interessiert vornehmlich die Natur der Solanidine und ihre Verwandtschaft zu den ihrem Wesen nach aufgeklärten Solanaceen-Basen. Dem Solanidin aus dem Solanin des Handels geben Zemplen und Gerecs¹ die Zusammensetzung $C_{26}H_{41}NO$, während das von Oddo² und dessen Mitarbeitern genauer untersuchte Solanin von *Solanum sodomaeum* das Solanidin s. der Formel $C_{18}H_{31}NO$ bei der Hydrolyse liefert. Nach Oddo³ dürfte das Handels-Solanin aus der Kartoffel (Tuberosen-Solanin) gewonnen werden. Das Solanin von *Solanum angustifolium*, das Tutin und Clewer⁴ Solangustin nannten, gibt bei der Hydrolyse das Solangustidin, dem die Formel $C_{27}H_{43}NO_2$ zuerkannt wurde. Von neueren Analysen seien noch die von Heiduschka und Sieger⁵ genannt, die zur Formel $C_{34}H_{57}NO_2$ für Solanidin kamen. Diese Zahlen sprechen gegen einen Zusammenhang mit den Alkaloiden der Atropin-Gruppe (Atropin $C_{17}H_{23}NO_3$, Tropin $C_8H_{15}NO$).

Ob manche Pflanzen Alkaloide beider Gruppen enthalten, scheint noch nicht ganz sicher entschieden, wahrscheinlich ist es nicht der Fall und einige Angaben waren sicher irrtümlich. So enthält der Tabak (Samen)⁶ sicher kein Solanin, auch die Paprikafrucht enthält kein Solanin⁷ sondern Capsaicin (s. S. 160);⁸ sehr fraglich ist auch der behauptete Solanin-Gehalt von *Scopolia carniolica* und *Sc. japonica*.⁹ Anderer-

1) G. Zemplen u. A. Gerecs, Ber. d. d. chem. Ges. **61**. 2294 (1928).

2) G. Oddo u. A. Colombano, ebd. **38**. 2755 (1905). — Atti R. Acad. Lincei **15**. II. 312 (1906). — A. Colombano, ebd. **16**. II. 755 (1907). — G. Oddo u. M. Cesaris, Gazz. chim. ital. **41**. I. 490 (1911). — **44**. I. 680, 690. — II. 181, 191 (1914).

3) G. Oddo, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 267 (1929).

4) F. Tutin u. H. B. W. Clewer, Journ. chem. Soc. **105**. 559. (1914).

5) A. Heiduschka u. H. Sieger, Arch. d. Pharm. **255**. 18 (1917).

6) F. Scurti u. F. Perciabosco, Gazz. chim. ital. **36**. II. 626 (1906).

7) Angegeben von Schaarschmidt, Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. **1**. 61 (1884).

8) In den Blättern von *Solanum pseudocapsicum* sind nach M. G. Breyer-Brandwijk, Bull. Scienc. pharm. **36**. 541 (1929), 0,25—0,53% der Trockensubstanz eines nicht mit Solanin identischen toxischen Alkaloids enthalten.

9) v. Rentelen, Beitr. z. forens. Chem. d. Solanin. Dorpat 1881. — G. Martin, Arch. d. Pharm. **213**. 336 (1878).

seits sind mydriatisch wirkende Basen von Schmidt und Schütte¹ für das Kartoffelkraut und jenes des Nachtschattens angegeben. In den Früchten von *Solanum Dulcamara* soll nach Anderson ein Alkaloid, vielleicht ein Isomeres des Atropins zu 0,15% vorhanden sein; das Alkaloid wurde merkwürdigerweise Solanin genannt.² Ein dem Glukoalkaloid der *Solanum*-Arten ähnliches Alkaloid, das auch in Solanidin und Zucker hydrolysiert werden konnte, aus *Solanum Dulcamara* nannte Masson³ Solacein, während ältere Untersuchungen Solanin und Solanein angaben.

Flüchtige einfachere Basen, Protoalkaloide nach Pictet, sind eher auch bei *Solanum*-Arten zu erwarten. Ein solches flüchtiges Alkaloid haben Ciamician und Ravenna (1912) im Kartoffelkraut gefunden.

Atropin scheint in Kartoffelknollen aufzutreten⁴, wenn die Kartoffelstöcke mit *Datura* gepfropft worden sind.

Innerhalb der Gattung *Solanum* sind die Solanine außerordentlich verbreitet. Sie kommen aller Wahrscheinlichkeit nach in allen Organen der betreffenden Pflanzen, allerdings in sehr ungleicher Menge vor. Solaniningehalt wurde angegeben außer für die schon genannten *S. tuberosum*, *S. lycopersicum*, *S. nigrum*, *S. dulcamara*, *S. pseudocapsicum*, *S. sodomaeum*, *S. angustifolium*, noch für *S. crispum*⁵, *S. chenopodium*, *S. verbascifolium*, *S. insanum*, *S. villosum*, *S. auriculatum* und zahlreichen andern. *Solanum Melongena* mit eßbaren Früchten enthält nach Yoshimura⁶ Histamin und Trigonellin; Solanin ist vielleicht in gewissen Varietäten vorhanden (*S. melanocarpum*). Das Alkaloid von *S. grandiflorum* wurde Grandiflorin genannt.⁷

In der Kartoffelknolle findet man durchschnittlich nur 0,012% Solanin.⁸ Gesunde, gut eingekellerte Kartoffeln sollen während der ersten Monate sogar noch wesentlich geringere Mengen enthalten, nämlich 0,002—0,004%; davon kann übrigens bis 70% auf die Schalen entfallen, so daß frisch geerntete, geschälte Kartoffeln als praktisch alkaloidfrei gelten können. Beim Austreiben der Kartoffeln wächst aber der Solaniningehalt, insbesondere in den Keimen selbst und jenen Stellen, von denen sie ausgehen. Die entstehenden Solaninmengen sind aber so schwankend, daß manche Autoren, die zu geringe Mengen fanden, die Kartoffel-Ver-

1) E. Schmidt u. Schütte, Arch. d. Pharm. **229**. 527 (1891).

2) Anderson, Chem. News **104**. 2. — Chem. Zentralbl. **1911**, II. 1245.

3) G. Masson, Bull. Scienc. Pharmac. **19**. 283 (1912).

4) A. Lindemuth, Ber. d. bot. Ges. **24**. 428 (1907). — E. Strassburger, ebd. **24**. 599 (1907).

5) Identisch mit Kartoffelsolanin; hier wurde früher ein Alkaloid „Natrín“ oder „Witheringin“ angegeben.

6) K. Yoshimura, Journ. Chem. Soc. Jap. **42**. 16 (1921).

7) Freire, Compt. rend. de l'acad. **105**. 1074 (1887).

8) F. v. Morgenstern, Landw. Versuchsstat. **65**. 301 (1906).

giftungen nicht auf den Solaniningehalt zurückführen wollen.¹ Aus der sehr umfangreichen Literatur können hier nur einige bemerkenswerte neuere Resultate wiedergegeben werden. So fand C. Griebel² in Kartoffeln, die anfangs Dezember geerntet wurden und die beim Genuß Gesundheitsstörungen hervorgerufen hatten in der Bestimmung nach Meyer³ 0,02 bis 0,079% Solanin, die höchste bisher in Kartoffeln beobachtete Menge.

In einer Reihe von Arbeiten verteidigt R. Weil⁴ die Ansicht, daß die Solanin-Anreicherung in lagernden Kartoffeln durch bestimmte Bakterien, *B. solaniferum*, hervorgerufen wird, was jedoch wiederholt bestritten wurde.⁵

Viel reicher sind die Früchte. Nach Colombano⁶ enthalten grüne Beeren der Kartoffelpflanze 1% Solanin, Blüten 0,6—0,7%. In grünen Tomaten fand Kochs⁷ 0,004% Solanin, in halbreifen 0,005 und in reifen 0,0076%.

Solanin, $C_{44}H_{71}NO_{15}$ ⁸, bildet weiße, nadelförmige Kristalle, die sehr unscharf unter Zersetzung schmelzen; in der zugeschmolzenen Kapillare beginnt die Verfärbung und Sinterung bei 190°, bei 254° starkes Schäumen und Zusammenfließen. $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$. Fast unlöslich in Wasser, Äther und Chloroform, löslich in heißem Alkohol. Reagiert gegen Lackmus alkalisch, schmeckt bitter. Die Salze sind amorph. Das salzsaure Salz bildet ein weißes, wasserlösliches Pulver (Merck), das nach Heiduschka und Sieger (l. c.) kristallisiert erhalten werden kann. F. 212°.

Solanin ist gegen Alkali beständig; mit verdünnter Salzsäure erhitzt entsteht Solanidin, Traubenzucker, Galaktose und Rhamnose. Im natürlichen Alkaloid ist Solanidin an das Trisaccharid Rhamnosidogalaktosidoglucose gebunden: $C_{44}H_{71}NO_{15} + H_2O = C_{26}H_{41}NO + C_{18}H_{32}O_{15}$.

Entgegen den Angaben von Heiduschka und Sieger läßt sich Solanin ohne Schwierigkeit acetylieren. Das Acetylprodukt wird schon nach kurzer Behandlung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig-Lösung

1) Droste, Pharm. Zentralhalle **56**. 311 (1915). — J. Hansen, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **20**. 385 (1919), glaubt sogar, daß die kleinen Solaninmengen durch Anregung der Darm-Peristaltik nützlich wirken müßten.

2) C. Griebel, Zeitschr. Untersuch. Nahr.- und Genußm. **45**. 175 (1923).

3) G. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **26**. 361 (1895).

4) R. Weil, Arch. f. Hyg. **30**. 330 (1898). — Arch. d. Pharm. **245**. 70 (1907). — Pharm.-Zeitg. **70**. 1145 (1925).

5) M. Wintgen, Arch. d. Pharm. **244**. 360 (1906). — Droste, (l. c.).

6) A. Colombano, Atti R. Acad. dei Lincei (5) **16**. II. 755 (1907).

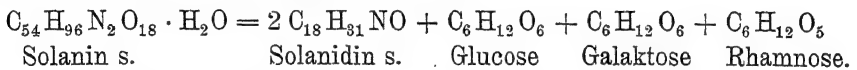
7) J. Kochs, Ber. Gärt. Lehranst. Dahlem **1914**, S. 78. — Über den Solanin-gehalt von Kartoffeln s. a. E. Schowalter u. W. Hartmann, Zeitschr. f. Unters. Nahr.- u. Genußm. **47**. 251 (1924). — A. Bömer u. H. Mattis, ebd. **45**. 288 (1923).

8) Nach Zemplen und Gerecs (l. c.) der beste Ausdruck für die Zusammensetzung, für welche etwa ein Dutzend ziemlich divergenter Formeln aufgestellt wurden.

gespalten. Dabei entsteht einerseits ein Solanin-Glukosid, das weiter in Solanin und Glukose hydrolysiert werden konnte und die Bromacetylverbindung einer Biose, die aus Galaktose und Rhamnose aufgebaut ist.

Solanidin, $C_{26}H_{41}NO$ nach Zemplen und Gerecs, kommt nach Davis¹ auch frei in den Blättern und jungen Trieben von *Solanum Dulcamara* vor, nach Jorissen und Grosjean² bis 1,5% in jenen der Kartoffel. Kristallisiert in Nadeln aus Äther. F. 207°. Gibt ein Diacetylderivat. Die Salze kristallisieren schlecht. Gibt die gleichen Farbreaktionen mit Alkaloidreagentien wie Solanin. Die leichte Sublimierbarkeit des Solanins gestattet auch den Nachweis durch Mikrosublimation (Eder). Auch die Lokalisation in den pflanzlichen Geweben ist wiederholt verfolgt worden. Näheres in den schon zitierten Werken von Tunmann und von Molisch.

Solanin s. (Solanin von *Solanum sodomaeum*), $C_{54}H_{96}N_2O_{18} \cdot H_2O$, wurde von Oddo in einer Ausbeute von 0,26% der Beeren erhalten. Bildet Nadeln, F. bis gegen 280° (Zersetzung). Hat ein stärkeres optisches Drehungsvermögen als Solanin. Die Hydrolysgleichung wird von Oddo und Cesaris (l. c.) wie folgt formuliert:



Solanidin s., $C_{18}H_{31}NO$, besitzt eine Hydroxylgruppe, der Stickstoff liegt in der Iminoform vor. Bildet eine Diacetylverbindung, kristallisierende Salze. Die freie Base kristallisiert in weißen Schuppen, die gegen 200° schmelzen. $[\alpha]_D = -81^\circ$.

Von den übrigen Solaninen ist nur noch das Solangustin, $C_{88}H_{58}NO_7 \cdot H_2O$, etwas verlässlicher beschrieben. Von Tutin und Clewer (l. c.) in Blättern, Zweigen und Blüten von *Solanum angustifolium* gefunden. Bildet Drusen hellgelber kleiner Kristalle, F. 235°.

Die Hydrolyse liefert Traubenzucker und das amorphe Solangustin, $C_{27}H_{48}NO_2$, das gut kristallisierende Salze gibt.

Pharmakologie. Solanin steht auch pharmakologisch den sogenannten Saponinen, pflanzlichen Glukosiden, nahe, die mehr oder minder starke Blutgifte bilden. Solanin wäre eher zu den milden Giften dieser Art zu rechnen. Es wirkt aber auch hämolytisch und auf Schleimhäute reizend, kann daher Entzündungen des Darms hervorrufen, auch nach Injektionen der Salze, die zum Teil wieder in den Darm ausgeschieden werden. Auch Nierenentzündungen sind zu befürchten.

Vergiftungen sind jetzt nicht gerade häufig und enden meist mit Heilungen. Die ersten Anzeichen sind Erbrechen und Durchfall, dann kommt es etwa zu Kopfweh, Niedergeschlagenheit, Benommenheit bis

1) Fr. Davis, Pharm. Journ. 15. 160 (1902).

2) Jorissen u. Grosjean, Bull. Acad. R. Belg. (3) 19. 245 (1890).

zu narkose-ähnlichen Zuständen, Herzschwäche, Atemnot, Krämpfe. Das Erbrechen verhindert oft die Aufnahme größerer Mengen.

Die Lähmung des Zentralnervensystems, wie jene des Herzens ist am Tierexperiment untersucht worden. Von der narkotischen Wirkung der Alkaloide der Atropin-Gruppe unterscheidet sich die Solanin-Wirkung durch das Fehlen der Mydriasis. Beim Durchgang durch den Körper wird Solanin zum Teil hydrolysiert und als Solanidin ausgeschieden. Solanidin wirkt ähnlich, aber schwächer.

Die angeführten Wirkungen treten erst in verhältnismäßig hohen Dosen auf und vermögen die verschiedenen, besonders in Kasernen vorgekommenen Massenvergiftungen durch verdorbene Kartoffeln nicht restlos zu erklären. Auch beim Genuß von mehreren kg solcher Kartoffeln sollten nicht größere Mengen Solanin aufgenommen werden, als man sonst schon ohne wesentliche Begleiterscheinungen therapeutisch gab. Die therapeutischen Versuche, von denen man später wohl vollkommen wieder abgekommen ist, erstreckten sich in den 80er Jahren besonders auf Neuralgien, Katarrhe der Luftwege, Rheumatismus. Man gab meist Dosen in der Größenordnung von 0,1 g mehrmals am Tage bis zu 0,5 g. Solche Dosen auf einmal gegeben erzeugten, wie es scheint, auch mehr unangenehme, als gefährliche Symptome, so besonders Kratzen im Schlunde, Appetitverlust, Temperatursteigerung, Schwindel, Schlafsucht.

Man muß aber in der Deutung dieser Resultate doch vorsichtig sein. Bei der Schwierigkeit die Präparate zu charakterisieren ist es unsicher, ob nicht solche von wesentlich verschiedener Toxizität verwendet wurden. Ferner haben sich die verschiedenen Tiere ungleich empfindlich gezeigt und auch bei der gleichen Tierart wurde die letale Dosis verschieden hoch angegeben, so beim Kaninchen bei oraler Verabreichung zwischen 0,06 bis 0,3 g pro kg Körpergewicht.

Vor dem Genuß bereits keimender Kartoffeln muß jedenfalls gewarnt werden. A. A. Hansen¹ beschrieb 2 tödliche Vergiftungen bei Personen, die eine Woche nachdem sie solche Kartoffeln gegessen hatten an schweren Magen-Darm-Störungen zugrunde gingen. Kinder können verunglücken, wenn sie die schwarzen Beeren des Nachtschattens zu sich nehmen. Von einer wahrscheinlich so erfolgten tödlichen Vergiftung eines Pavians berichtet Angeletti.²

1) A. A. Hansen, *Science* **61**. 340 (1925).

2) A. Angeletti, *Giorn. Farmac. Chim.* **76**. 309 (1927). — Aus der neueren Literatur siehe noch F. W. Harris u. T. Cockburn, *Analyst* **43**. 133 (1918). — M. Wintgen, *Zeitschr. Nahr.- u. Genußm.* **12**. 113 (1906). — Nach E. Hübener, *Lehrb. d. Toxikologie* (Flury-Zanger), S. 487, soll es sich bei den Kartoffelvergiftungen um akzidentelle bakterielle Verunreinigungen der ursprünglich einwandfreien und unschädlichen, gekochten Kartoffeln handeln.

Von anderen Solanaceen ist auch ein Alkaloidgehalt mitunter angegeben worden. Erwähnenswert sind noch die folgenden: Den Solanumarten nahestehend sind die Withania- und Physalisarten. In *Withania flexuosa* (*Physalis flexuosa*) war 1886 von Trébut ein narkotisches Alkaloid angegeben worden. Power und Salway¹ beschrieben ein amorphes Alkaloid von *Withania somnifera*, das nach der Spaltung mit alkoholischer Lauge eine in Blättchen kristallisierende Base der Zusammensetzung $C_{12}H_{16}N_2$, vom Schmelzpunkt 116° entstehen ließ.

In den Früchten der Judenkirsche (*Physalis Alkekengi*) soll auch ein Alkaloid vorkommen, das wahrscheinlich nichts mit den Solaninen zu tun hat.

Eine Sonderstellung dürfte unter den bisher näher bekannten Alkaloiden der Solanaceen das Manacin, $C_{22}H_{32}N_2O_{16}$, einnehmen, ein Krampfgift aus einem brasilianischen Heilmittel, der Manaca-Wurzel von *Brunfelsia Hopeana*²

43. Acanthaceen

Die Blätter der strauchartigen *Justicia Adhatoda* (*Adhatoda Vasica*) dienen den Eingeborenen in Indien als Antiasthmatikum, als Fischgift, als Vertilgungsmittel für Schädlinge der Reiskulturen. Nach Hooper³ ist das Alkaloid Vasicin der wirksame Bestandteil. Es ist ein auf niedere Tiere, Kaltblütler (Frosch), wirksames Gift, das auf Warmblütler ohne Einfluß ist. Vasicin ist neuerdings von Sen und Ghose⁴ dargestellt und chemisch untersucht worden. Die Blätter enthalten 0,2—0,4 % Alkaloide.

Vasicin, $C_{11}H_{12}N_2O$, Nadeln, F. 190 — 191° (Zers.); wenig löslich in Wasser, Äther, Benzol, leicht in Chloroform, Alkohol. Die alkoholische Lösung ist optisch inaktiv. Enthält kein Methoxyl. Verhält sich wie eine einsäuerige Base. Bildet gut kristallisierende Salze. Pikrat, Nadeln F 199° (Zers.); unlösliches Pikrolonat, Goldsalz usw.

Nach Chopra und Ghosh⁵ ist Vasicin im Gegenteil gegen niedere Lebewesen unwirksam, erzeugt aber bei Warmblütlern durch Lähmung der Vagusenden Hemmung der Peristaltik, Blutdrucksenkung, Bronchodilatation. Die klinische Prüfung soll die Brauchbarkeit der Droge als Expectorans bestätigt haben.

1) F. B. Power u. A. H. Salway, Journ. chem. Soc. **99**, 490 (1911).

2) Th. Peckolt, Ber. d. pharm. Ges. **19**, 292 (1909).

3) Hooper, Pharmac. Journ. **18**, 841 (1888).

4) J. N. Sen u. T. P. Ghose, Quart. Journ. Ind. Chem. Soc. **1**, 315. — Chem. Zentralbl. 1925 II. 1767.

5) R. N. Chopra u. S. Ghosh, Indian med. Gaz. **60**, 354 (1925). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **36**, 557 (1926).

44. Rubiaceen

Chinin und Nebenalkaloide s. S. 399.

Emetin und Nebenalkaloide s. S. 635.

Aribin (Harman) s. S. 379.

Caffein in Coffea s. S. 217.

Alkaloide der Yohimbe-Rinde. — Yohimbin.

Im tropischen Westafrika heißt ein Baum, dessen Rinde von den Eingeborenen als Aphrodisiakum benutzt wird, „Yohimbe“ (Johimbe, Jumbehoa). E. Gilg und K. Schumann beschrieben ihn als *Corynanthe Yohimbe* und stellten ihn zu den Cinchoneen. Die Rinde ähnelt im anatomischen Bau der Chinarinde. Unter der Bezeichnung „Endun“ benutzen die Eingeborenen des französischen Kongos ein ähnliches Liebesmittel, das auch Yohimbin, das wirksame Alkaloid der Yohimberinde, enthält und wahrscheinlich ebenfalls einer *Corynanthe*-Art entstammt. Pierre nannte den Baum *Pausinystalia Trillesii* (s. a. bei *Corynanthin*).¹

Die Veranlassung dazu, die Yohimbe-Rinde nach Europa zu bringen, war der Ruf, den sie als Aphrodisiakum genoß, das in vielen Fällen das durch das außerordentlich heiße Klima geschwächte Kohabitationsvermögen zu verbessern oder wieder herzustellen vermöge.

Im Jahre 1896 isolierte Spiegel² aus der Yohimberinde ein Alkaloid, das er Yohimbin nannte und für welches er die Formulierung $C_{22}H_{28}N_2O_8 \cdot H_2O$ verteidigte. Daneben sollte noch ein Alkaloid Yohimbenin, $C_{35}H_{45}N_8O_6$, F. 135° und das Mesoyohimbin, $C_{21}H_{26}N_2O_8$, vorkommen. Von Siedler³ sind 1902 noch zwei weitere Alkaloide angegeben worden.

Spiegel hielt das Yohimbin für den Dimethylester der Yohimboasäure, die bei der Verseifung des Alkaloids entsteht (s. a. S. 770). Tatsächlich konnte durch Veresterung der Yohimboasäure mit Methylalkohol und Salzsäure das natürliche Alkaloid wiedergewonnen werden.⁴ Nach Fourneau und Fiore⁵ kommt dem von ihnen entdeckten Alkaloid

1) Die Stammpflanze der Yohimberinde soll richtiger ebenfalls als *Pausinystalia* bezeichnet werden; siehe E. Gilg und P. N. Schürhoff, *Ans dem Reiche der Drogen*. 1926, S. 200.

2) L. Spiegel, *Chem.-Zeitg.* **20**. 970 (1896). — **21**. 333 (1897). — **23**. 59, 81 (1899). *Ber. d. d. chem. Ges.* **36**. 169 (1903) — (mit E. Auerbach) **37**. 1759 (1904) — (mit H. Kaufmann) **38**. 2825 (1905). — **48**. 2077, 2085 (1915). — L. Spiegel u. M. Corell, *ebd.* **49**. 1086 (1916). — L. Spiegel, *ebd.* **59**. 2706 (1926). — *Ber. d. pharm. Ges.* **12**. 276 (1902).

3) P. Siedler, *Pharmaz. Zeitg.* **47**. 797 (1902). — s. a. H. Thoms, *Ber. d. pharm. Ges.* **7**. 279 (1897).

4) E. Winzheimer, *Ber. d. pharm. Ges.* **12**. 391 (1902). — P. Siedler u. E. Winzheimer, *ebd.* **12**. 276 (1902).

5) E. Fourneau u. Fiore, *Compt. rend. de l'acad.* **148**. 1770 (1909). — **150**. 976 (1910). — *Bull. Soc. chim.* (4) **9**. 1037 (1911).

Corynanthin von *Pseudocinchona africana* aber die Formel $C_{21}H_{26}N_2O_3$ zu und es wurde als ein Isomeres des Yohimbins erkannt. Seither sind alle näher beschriebenen Nebenalkaloide des Yohimbins als Isomere desselben oder ihm doch ganz nahestehende Derivate erkannt worden. Die Existenz des Yohimbenins und Mesoyohimbins wurde bestritten, Isomere des Yohimbins dagegen auch noch in anderen Pflanzen erkannt (s. bei Quebrachin S. 769) oder vermutet (s. bei Gelsemin S. 763).

Die Zusammensetzung des Yohimbins als $C_{21}H_{26}N_2O_3$ dürfte nun als sichergestellt gelten; sie wurde bestätigt von E. Field¹, Warnat², Hahn und Brandenburg³, A. Schomer.⁴ Yohimbin ist somit der Monomethylester der anhydritischen Form der Yohimboasäure, $C_{20}H_{24}N_2O_3$ (E. Field). Das von Spiegel Mesoyohimbin genannte Alkaloid, das in den Mutterlaugen der Yohimbingewinnung auftritt und durch unvollkommene Verseifung des Yohimbins erhalten werden sollte, kann also nicht so entstehen, denn in diesem Mesoyohimbin, $C_{21}H_{26}N_2O_3$, stellte sich Spiegel den Monomethylester als Übergangsform zwischen Yohimbin und Yohimboasäure vor, während die Yohimbine selbst solche Monomethylester sind. Nach Warnat ist dieses vermeintliche Zwischenprodukt der Hydrolyse wohl identisch mit dem Isoyohimbin.

Nach Hahn und Brandenburg existiert das Yohimbenin nicht, wohl aber ein Yohimben genanntes Alkaloid, das später als ein Yohimbin-Isomeres erkannt wurde, ferner die isomeren Yohimbine Iso-yohimbin und Allo-yohimbin. Weitere Isomere sind das Pseudo-yohimbin von Karrer und Salomon⁵ und das α -Yohimbin von Merck.⁶ Als Corynanthein bezeichneten Karrer und Salomon ein weiteres Nebenalkaloid, das sich wahrscheinlich um den Mehrgehalt von einer OCH_3 -Gruppe von den isomeren Yohimbinen unterscheidet. Diese Nebenbasen wurden aus den Endlaugen der technischen Yohimbingewinnung oder aus noch nicht völlig einheitlichen Yohimbinpräparaten des Handels gewonnen. Yohimbin von Hoffmann-La Roche ist völlig rein. Man kann aus ihm keine Isomeren abtrennen, die sich alle in den Endlaugen finden. Aus 500 g solcher Endlaugen gewann Warnat 100–120 g Allo- und 25 g Iso-yohimbin. Hahn und Brandenburg erhielten aus 3 kg Ausgangsmaterial 66,3 g Yohimbin, 67,2 g Iso-yohimbin, 20 g Yohimben, 7,15 g Alloyohimbin, die beiden letzteren als Säuren berechnet.

1) E. Field, Journ. chem. Soc. **123**. 3004 (1923). — Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 1009 (1927).

2) K. Warnat, Ber. d. d. chem. Ges. **59**. 2388 (1926). — **60**. 1118 (1927).

3) G. Hahn u. W. Brandenburg, ebd. **59**. 2189 (1926). — **60**. 669, 707 (1927). — G. Hahn u. W. Stenner, ebd. **61**. 278 (1928). — G. Hahn u. W. Schuch, ebd. **62**, 2953 (1929).

4) A. Schomer, Arch. d. Pharm. **265**. 509 (1927).

5) P. Karrer u. H. Salomon, Helv. chim. Acta **9**. 1059 (1926).

6) R. Lillig u. H. Kreitmair in E. Mercks Jahresber. **1928**, S. 20.

Die Trennung dieser vier Isomeren geschieht nach Hahn und Brandenburg unter Benützung der verschiedenen Basizität der einzelnen Verbindungen. Aus einer Lösung in wässrigem Ammoniak fallen bei sinkender Ammoniak-Konzentration die stärker basischen und schwerer löslichen Aminosäuren zuerst aus. Daher kann man zuerst die Yohimben-säure zur Ausscheidung bringen, dann die Allo-yohimboasäure, die dann durch die ungleiche Löslichkeit der salzsauren Salze gereinigt werden können. Die noch in den Mutterlaugen zurückgebliebenen Säuren wurden getrennt durch Esterifizierung mit Alkohol und Salzsäure. Das schwer lösliche salzsaure Salz des Yohimboasäure-Aethylesters (Yohimb-äthylin-chlorhydrat) scheidet sich vor dem analogen Salz des Iso-yohimboasäure-esters ab.

Auf der ungleichen Basizität der Basen beruht auch das Darstellungsverfahren von Sandoz¹, das sich einer fraktionierten Extraktion bedient. Eine Gewinnungsmethode von Yohimbin ist seinerzeit von H. Thoms (l. c.) beschrieben worden, der das Alkaloid auch in den Blättern des Yohimbebaumes auffand. Über die fabrikatorische Yohimbingewinnung s. J. Schwyzer.²

Eine nicht benannte Nebenbase, die dem Yohimbenin von Spiegel entsprach, aber eine andere Zusammensetzung, nämlich $C_{20}H_{24}N_2O_3$ zeigte, beschrieben Danckwortt und Luy.³

Physikalische und analytische Eigenschaften. Yohimbin, $C_{21}H_{26}N_2O_3$, kristallisiert aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln. F. 234,5°. $[\alpha]_D = +50,9^\circ$. Löslich in Alkohol und Chloroform, schwer in Äther. Bildet Salze unter Wasseraustritt; gibt auch selbst leicht ein Molekül Wasser ab unter Bildung von Anhydroyohimbin. Einsäurige tertiäre Base.

Therapeutisch benützt wird das salzsaure Salz, F. 300° (Zersetzung), schwer löslich in kaltem Wasser und kaltem Alkohol. Auf der Zunge erzeugt es einen pelzigen Geschmack, ähnlich wie Cocain, erzeugt auch vorübergehende lokale Anästhesie. $[\alpha]_D^{20} = +103-104^\circ$.

Iso-yohimbin bildet aus 50 proz. Alkohol Nadeln, F. 231—240°, $[\alpha]_D^{20} = +57,6^\circ$. Identisch mit Meso-yohimbin von Spiegel, nicht identisch mit Corynanthin von Fourneau und Page.

Allo-yohimbin identisch mit dem von Warnat zuerst Dihydro-yohimbin genannten Alkaloid.⁴ Aus 50 proz. Alkohol in Nadeln mit 3 Mol. Kristallwasser, F. 98—99°. Aus absolutem Alkohol rechteckige Blättchen mit 1 Mol. Wasser. F. 135—140°. $[\alpha]_D^{20} = -72,7^\circ$ (in Pyridin).

1) Engl. Pat. 153. 219.

2) J. Schwyzer, Die Fabrikation der Alkaloide. 1927. S. 89.

3) P. W. Danckwortt u. P. Luy, Arch. d. Pharm. 262. 81 (1924).

4) Allo-yohimbin ist wahrscheinlich nicht isomer mit Yohimbin, sondern tatsächlich eine wasserstoffreichere Verbindung (s. Konstitution).

Yohimben, das 3. Isomere des Yohimbins, bildet feine weiße Nadeln oder Blättchen (aus Methylalkohol). F. 276° . $[\alpha]_D^{18} = +43,7^{\circ}$ (in Pyridin). Die Base und ihr salzsaures Salz sind lichtempfindlich.

α -Yohimbin (Merck) bildet aus Alkohol polyedrische, glashelle, glänzende Kristalle. Enthält 15 % Kristallwasser; schmilzt wasserfrei bei 246° . Lichtempfindlich. Löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, Pyridin. $[\alpha]_D^{20} = -25^{\circ}$ (in Alkohol). Das salzsaure Salz bildet wollig-filzige, weiße Kristalle, die leichter in Wasser löslich sind als jene des Yohimbinhydrochlorids. F. 286° , $[\alpha]_D^{20} = +58^{\circ}$ (in Wasser). Dieses geringere Drehungsvermögen ist die Ursache, daß es schwer gelingt, die vom Deutschen Arzneibuch VI geforderte spezifische Drehung $+103$ bis 104° für das Yohimbinhydrochlorid zu erreichen (1proz. wässrige Lösung).

Pseudo-yohimbin, ebenfalls, wie die vorigen mit Yohimbin isomer, bildet große, glashelle, rhombische Tafeln¹, F. 264 — 265° . Ist zum Unterschied von Yohimbin selbst in siedendem Alkohol sehr schwer löslich. Ist nur in sehr geringer Menge vorhanden. Chlorhydrat F. 258° .

Corynanthein, $C_{22}H_{28}N_2O_4$, enthält um eine Methoxylgruppe mehr als Yohimbin. Die freie Base konnte bisher nicht kristallisiert erhalten werden. Das salzsaure Salz ist in Chloroform löslich (Unterschied gegen Yohimbin und Pseudo-yohimbin).

Base von Danckwortt und Luy, $C_{20}H_{24}N_2O_3$, gelblich-weißes, amorphes Pulver. F. 135° ; $[\alpha]_D = +122^{\circ}$ (in Alkohol). In den meisten organischen Solventien gut löslich. Chlorhydrat, $[\alpha]_D = +119^{\circ}$. Auch die Salze oder Derivate konnten nicht kristallisiert erhalten werden. Diese Eigenschaften entsprechen jenen des Yohimbenin von Spiegel.

Die Farb- und Fällungsreaktionen des Yohimbins sind wenig charakteristisch, daher kann das Verhalten bei der Sublimation nach Eder² mitverwertet werden. Über die Identifikation durch Mikrokristallographie s. Denigès³. Tunmann⁴ verfolgte die Lokalisation in der getrockneten Rinde. Alkaloid ist besonders angehäuft in den Markstrahlen und im äußeren Rindenparenchym, ebenso im Wundparenchym. Nachweis von Yohimbin durch Ausziehen des Rindenpulvers mit Alkali, Ausschütteln mit Äther und Farbreaktionen s. Griebel⁵.

Die Bestimmung des Yohimbingehalts der Rinden, die mit giftigeren Drogen verfälscht sein können, geschieht entweder durch gravimetrische

1) Über die Kristallformen s. T. Ito, Zeitschr. f. Kristallogr. u. Mineralog. **65**. 303 (1927).

2) R. Eder, Dissertat. Zürich 1912.

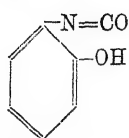
3) G. Denigès, Mikrochemie **6**. 113 (1928). — Bull. Soc. Pharmac. **66**. 123 (1928).

4) O. Tunmann, Verh. Naturf.-Ges. Karlsruhe **1911**, II 1, S. 313. — Pflanzenmikrochemie. **1913**, S. 335.

5) C. Griebel, Zeitschr. f. Nahr. u. Genußmittel. **17**. 74 (1909).

Bestimmung des (salzsauren) Yohimbins¹ oder durch Titration der gereinigten Extrakte.²

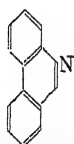
Chemische Konstitution. Yohimbin enthält eine sekundäre alkoholische Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe. Die Hydrolyse liefert Yohimboasäure. Es gelang erst vor kurzem auf dem Wege des oxydativen Abbaus zu gutdefinierten Verbindungen zu gelangen, insofern



o-Oxycarbanil

Warnat (l. c.) aus Yohimboasäure und Permanganat in schwach alkalischer Lösung bei Zimmertemperatur o-Oxycarbanil, $C_7H_5NO_2$, gewann. Oxydation in der Wärme führt zu einer Säure $C_8H_7NO_4$. Die Oxydation des salzsauren Yohimbins mit Permanganat in Acetonlösung ergab unter anderem eine Säure $C_9H_7NO_2$, die nach Warnat eine Indolmonocarbonsäure zu sein scheint.

Da der stufenweise Abbau des Yohimbin-Moleküls auf solche Schwierigkeiten stieß, suchte man durch trockene Destillation zumindest die Grundkörper zu ermitteln. Barger und Field³ erhielten bei der Kalischmelze bei $240-280^\circ$ in kleiner Menge eine Substanz, die eine Chinolindicarbonsäure zu sein schien. Die Destillation von Yohimbin mit Natronkalk im Wasserstoffstrom lieferte eine Verbindung $C_{10}H_{12}N$, die offenbar Äthyl- oder Dimethylindol war, außerdem eine Base der Zusammensetzung $C_{11}H_{11}N$, die ein Dimethylchinolin gewesen sein dürfte. Auch Warnat erhielt bei der Destillation der Yohimboasäure das vermutliche Dimethylindol, ferner chinolinähnliche Basen und eine Base $C_{13}H_{12}N_2$, die nicht erst bei der Destruktion des Moleküls entstanden zu sein scheint, da sie auch bei niedriger Temperatur zu fassen war und auch bei der Kalischmelze der Yohimboasäure entstand. Nach Warnat verhält sich diese Base wie ein Phenanthridinderivat. Nach Winterstein und Walter⁴ könnte es sich auch um eine Kombination von Isochinolin mit



Phenanthridin

einem Pyrrolkern handeln. Sie erhielten bei der Zinkstaubdestillation von Yohimbin Isochinolin selbst, daneben feste Basen, nämlich die Verbindung $C_{12}H_{10}N_2$ und die Verbindung von Warnat $C_{13}H_{12}N_2$. Auf die Gegenwart eines Chinolinrings schließt Schomer (l. c.), weil weder der Abbau nach Hofmann, noch jener durch Bromcyan nach v. Braun zu Ringspaltungen führte. Schomer hat Mono- und Diacetyl-derivate des Yohimbins dargestellt. Hahn und Schuch konnten ebenso beim Iso-yohimbin eine Diacetylverbindung gewinnen. Die eine der

1) A. Schomer, Pharm. Zentralhalle **62**. 169 (1921). — **63**. 385 (1922). — H. Vogtherr u. R. N. King, Pharm. Zeitg. **68**. 447 (1923). — Raymond-Hamet, Bull. Scienc. Pharm. **32**. 21 (1925). — R. A. Feldhoff, Pharm.-Zeitg. **70**. 864 (1925).

2) W. Brandt, Arch. d. Pharm. **260**. 49 (1922).

3) G. Barger u. E. Field, Journ. chem. Soc. **107**. 1025 (1915).

4) E. Winterstein u. M. Walter, Helv. chim. Acta **10**. 577 (1927).

Acetylgruppen tritt an das alkoholische Hydroxyl, die andere an eine der beiden Stickstoffgruppen. Das eigenartige Verhalten beim Wiederabspalten dieser Acetylgruppe führte zu der Annahme, daß im Yohimbin eine Pyridin-Tetrahydro-isochinolin-Kombination vorliege. Offenbar findet bei dieser Reaktion eine Ringöffnung statt, die einen systematischen Abbau von den Stickstoffatomen aus erwarten läßt.

Beim Allo-yohimbin wurde nur eine O-Monoacetylverbindung und keine Ringöffnung erhalten, was darauf hindeutet, daß hier der Benzolring des Isochinolins di- oder tetrahydriert ist. Warnat hatte ja (s. oben) diese Base als Dihydroyohimbin bezeichnet und auch Hahn und Brandenberg hielten sie zuerst für das Hydroderivat eines der drei anderen Isomeren. Die Dehydrierung gelang vorläufig nicht.

Auf Grund von Dehydrierungsversuchen mittels Selen kamen Mendlik und Wibaut¹ zu einer Verbindung, welche dem Acridon ähnelte (über Acridinderivate s. S. 436 u. 456). Eine Reduktion des Yohimbins zu Desoxy-yohimbin gelang Barger und Field² auf indirektem Wege, nämlich durch Reduktion des Apo-yohimbins, eines um H_2O -ärmeren Yohimbins, das erhalten wurde, als man mittels konz. Schwefelsäure aus Yohimbin eine Esterschwefelsäure darstellte und die Schwefelsäure dann wieder mit Alkali abspaltete. Schomer erhielt durch Reduktion von Yohimboasäure den Yohimbylalkohol, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$.

Die Isomerie der natürlichen Yohimbine wird von Hahn und Stenner nicht auf räumliche Ursachen zurückgeführt, sondern auf die verschiedene Stellung der Carboxylgruppe. Die Decarboxylierung der den Alkaloiden zugrundeliegenden Aminosäuren liefert das gleiche Yohimbol, eine in Nadeln kristallisierende Base der Formel $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Dieses Abbauprodukt kann nicht nur aus Yohimboasäure, Yohimben- und Iso-yohimboasäure, sondern auch aus Quebrachosäure erhalten werden. Dagegen liefert Allo-yohimboasäure nicht Yohimbol, sondern eine davon verschiedene Base, was auch dafür spricht, daß die Allo-yohimbinreihe einen reduzierten Kern enthält.

Die Stellung der Carboxylgruppen wurde durch Darstellung der Betaine, d. h. der völlig methylierten Aminosäuren zu ermitteln gesucht. Im Falle der Yohimbensäure fand beim Erhitzen der Betaine im Sinne des Abbaus nach Hofmann kein Zerfall statt, sondern eine Wanderung der Methylgruppe vom Stickstoff zur Carboxylgruppe. Dies deutet auf die benachbarte Stellung von Stickstoff und Carboxyl, da nur α -Betaine sich so verhalten (s. S. 237).

Die Stellung der Carboxylgruppe im Pyridinkern der anderen Aminosäuren wurde aus der ungleichen Acidität, von der auch schon die

1) F. Mendlik u. J. P. Wibaut, Rec. trav. chim. Pays-Bas. **48**. 191 (1929).

2) G. Barger u. E. Field, Journ. chem. Soc. **123**. 1038 (1923).

Rede war, abgeleitet. Ein Vergleich mit den entsprechenden Pyridin-carbonsäuren ließ vermuten, daß die α -Säuren die schwächsten, die β -Säure die stärkste sei. Tatsächlich ist die Yohimbensäure die schwächste Säure (s. S. 782), dann die Allo-yohimboasäure; die stärkste Säure ist die Iso-yohimboasäure, dürfte also der β -Verbindung entsprechen und die Aminosäure des Yohimbins endlich dürfte als γ -Verbindung eine Mittelstellung einnehmen. Aus dem Yohimboasäure-methyl-betain kann man durch Erhitzen nicht Yohimbin gewinnen, wie etwa aus Stachydrin Hygrinsäure-methyl-ester; das Yohimbin ist daher jedenfalls nicht als α -Aminosäure zu betrachten.

Auch das pharmakologische Verhalten steht mit dieser Betrachtungsweise Hahns insofern im Einklang, als nur α - und γ -ständige Carboxylgruppen starke Giftwirkungen zulassen, wie Picolinsäure viel giftiger ist als die Nicotinsäure mit β -ständiger Carboxylgruppe im Pyridinring. Das Iso-yohimbin mit der nach obigem angenommenen β -Stellung hat gegenüber den andern Yohimbinen nur eine schwache Yohimbin-Wirkung.

Pharmakologie und therapeutische Anwendung. Yohimbin wurde vielfach therapeutisch als Aphrodisiakum empfohlen. Die pharmakologische Analyse drehte sich daher vornehmlich um die Feststellung der Ursachen dieses Effektes, dann aber auch um jene der Nebenwirkungen. Die Angaben über die Giftigkeit des Yohimbins sind recht widersprechend, was manche Autoren, wie Fürbringer¹, auf die Ungleichheit der Präparate zurückführen.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von Franz Müller² wirkt Yohimbin peripher auf die Gefäßwände und erzeugt dadurch Erweiterung der Arterien, namentlich an den Genitalorganen, dann aber auch an den Nieren, der Haut und dem Verdauungssystem. Dadurch kommt es zum Blutdruckabfall, weshalb Yohimbin-Präparate auch gegen Hypertonie, Arteriosklerose, Angina pectoris und ähnlichen Leiden versucht werden. Die Erweiterung der Blutgefäße der Unterleibsorgane, die besonders von A. Loewy³ studiert worden ist, bedingt eine stärkere Durchblutung der Genitalsphäre. Die aphrodisische Wirkung wäre aber nicht möglich, wenn nicht gleichzeitig die Erregbarkeit in den lumbosakralen Zentren vermehrt würde. Mit dieser Steigerung der Erregbarkeit des „Erektionszentrums“ und dem Blutandrang zu den Geschlechtsorganen ist aber auch die Sexual-Wirkung des Yohimbins erschöpft. Man wird daher nur dort Erfolge erwarten dürfen, wo es sich um nervöse und psychische Impotenzen handelt, die mit Erektionsschwäche

1) P. Fürbringer, Deutsche med. Wochenschr. 51. 1364 (1925). — 52. 67 (1926).

2) Fr. Müller, Arch. intern. de pharmacodyn. 17. 81 (1907). — Arch. f. Anat. u. Physiol. 1906, Suppl. Bd. S. 391. — Therap. Monatsh. 1910, S. 285.

3) A. Loewy, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 927. — A. Loewy u. F. Müller, Münchn. med. Wochenschr. 1903, S. 633.

einhergehen. Manche Ärzte wie Krawkoff, Moll, Stekel haben jeden Erfolg geleugnet, andere wieder dem Yohimbin potenzsteigernde Wirkungen zugesprochen, die es kaum besitzen kann. Hier spielt einerseits die Suggestion eine große Rolle, dann aber sind offenbar vielfach kombinierte Behandlungsmethoden oder kombinierte Yohimbin-Präparate verwendet worden, wobei dem Yohimbin ein übertriebener Einfluß zugesprochen wurde.

Yohimbin kann nach S. Loewe als Sexualtonikum¹ bezeichnet werden, ähnlich wie Strychnin. Letzteres eignet sich infolge der allgemeinen spinalen Tonisierung für den Astheniker, doch fehlt ihm die vasodilatorische Wirkung innerhalb der Genitalsphäre und die „Lumbosakral-Spezifität“. Beide Mittel haben keine Dauerwirkung, sie wirken auch auf beide Geschlechter, unterscheiden sich daher wesentlich von den Sexualhormonen. Von diesen kann neuerdings das Ovarien-Hormon durch exakte Methoden in seinen Leistungen geprüft werden. Es zeigte sich nun², daß Yohimbin in verschiedener Dosis verabreicht, weder bei einmaliger noch bei chronischer Gabe einen merklich fördernden Einfluß auf die Brunsterscheinungen der Nagetiere besitzt, und zwar weder beim normalen geschlechtsreifen Weibchen, noch beim hypo-hormonischen Tiere oder dem vor der Pubertät stehenden. Es wirkt also weder als Stimulans der Keimdrüse, nach als Ersatzmittel oder Adjuvans des Ovarialhormons in dessen morphogenetischen Einflüssen auf den Genitaltrakt. Auch an männlichen Versuchstieren wurden ähnliche Beobachtungen gemacht und eine Übertragung auf andere Tierarten und den Menschen scheint weitgehend erlaubt.

Nach Raymond-Hamet und Vignes³ bewirken kleine Yohimbin-Dosen Beschleunigung und Verstärkung der Atmung, größere Dosen erzeugen das Gegenteil. Tödliche Dosen bewirken Atemstillstand. Die blutdrucksenkende Wirkung ist nicht von langer Dauer. Möglicherweise besteht auch eine milchtreibende Wirkung neben der aphrodisischen. Von großem theoretischen Interesse ist die sympathikus-lähmende Wirkung, die auch der Yohimboasäure, sowie dem Quebrachin zukommt, von welchem wir schon berichteten (s. S. 769), daß es von Raymond-

1) Als Aphrodisiakum wird jetzt öfters auch die Droge Muira puama genannt. Es handelt sich dabei um die Rinde eines südamerikanischen Baumes, *Liriosma ovata*, Olacaceen, in deren Extrakt ein amorphes Alkaloid neben Glukosiden, ätherischen Ölen und Gerbstoffen gefunden wurde. Zur Pharmakologie der Droge siehe E. Olofson, Compt. rend. Soc. Biol. 97. 1639, 1641 (1927).

2) S. Loewe, F. Lange, H. E. Voss und E. Paas, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 122. 366 (1927). — Klin. Wochenschr. 1927, S. 743. — S. Loewe, Deutsche med. Wochenschr. 1928, S. 184. — M. Klein, Compt. rend. Soc. Biol. 97. 299 (1927).

3) Raymond-Hamet u. H. Vignes, La Presse Médic. 1926, S. 1308.

Hamet¹ für pharmakologisch völlig identisch mit Yohimbin gefunden wurde.

Ähnlich wie mit Ergotamin sind verschiedene pharmakologische Untersuchungen ausgeführt worden, um diesen Adrenalin-antagonistischen Effekt im einzelnen zu studieren. So haben Weger und Backman² diesen Antagonismus für die Wirkung am Darm, Uterus, den Gefäßen und dem Herzen bestätigt, Gley und Czarnecki³ hinsichtlich der atemlähmenden Wirkung. An überlebenden Organen hat Yamauchi⁴ gefäßverengende Wirkungen von kleinen Yohimbindosen gesehen. Bei bestimmten, je nach dem Organ ungleichen Mengen wirkte Yohimbin dem Adrenalin entgegen. Wie für Ergotamin lange angenommen wurde, soll nach diesem Autor auch Yohimbin nur die fördernden d. h. vaso-konstriktorischen Fasern des Sympathikus lähmen, die hemmenden Fasern dagegen nicht beeinflussen. Nach Yamauchi⁵ vermag Yohimbin Kaninchen injiziert, schon in sehr geringen Dosen die Körpertemperatur herabzusetzen. Obwohl nun auch Adrenalin die Temperatur herabsetzt, wurde der Effekt bei der kombinierten Anwendung beider Mittel geringer gefunden.

In Versuchen an Kaninchen hemmte Yohimbin wie Ergotamin die durch Injektion von Adrenalin bedingte Blutzuckersteigerung.⁶ In kleinen Dosen hat Yohimbin selbst keine oder nur eine geringe Erhöhung des Blutzuckers zur Folge; in hohen Dosen entsteht eine geringe Hyperglykämie, doch wird beim Hunde der normale Blutzuckergehalt herabgesetzt und auch die Hyperglykämie nach Zuckerstich oder Gaben von Pilocarpin oder Nicotin wird herabgesetzt (Imahasi).

Von der lokalanästhetischen Wirkung des Yohimbins war schon S. 325 die Rede. In der Augen- und Ohrenheilkunde ist davon schon Gebrauch gemacht worden. Vom Cocain unterscheidet sich Yohimbin auch dadurch, daß es keine Mydriasis hervorruft.

Die allgemeinen Symptome nach kleinen Yohimbindosen sind bei Säugetieren: größere Lebhaftigkeit, Blutüberfüllung peripherer Körperteile, Erektionen; nach größeren Dosen kommt es zu starker Erregung, Muskelzittern, Speichelfluß und Durchfall. Als mittlere Dosis für den

1) Raymond-Hamet, *Compt. rend. Soc. Biol.* **96**. 2 (1927). — *Compt. rend. de l'acad.* **180**. 2074 (1925). — **187**. 142 (1928).

2) P. Weger u. E. L. Backman, *Compt. rend. Soc. Biol.* **96**. 795, 797, 799 (1927).

3) E. Gley u. E. Czarnecki, *ebd.* **97**. 1156 (1927).

4) M. Yamauchi, *Okayama Igakkai Zasshi* **39**. 1789. — **40**. 1120 (1928). — *Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm.* **45**. 141 (1928). — **48**. 139 (1929).

5) M. Yamauchi, *Folia pharmac. Jap.* **6**. 479 (1928). — *Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm.* **46**. 526 (1928).

6) J. J. Nitzescu, *Compt. rend. Soc. Biol.* **98**. 1482 (1928). — **100**. 386 (1929). — St. Hanson, *ebd.* **101**. 601, 603 (1929). — T. Imahasi, *Okayama Igakkai Zasshi* **40**. 1136, 1149, 1334, 1347 (1928).

Menschen gilt 5 mg, die 3mal täglich oral gegeben wird; mitunter wird aber wesentlich höher dosiert, bei subcutanen Gaben 10—20 mg, immer als salzsaures Salz gerechnet. Nach Hamet und Vignes (l. c.) sind 20 mg die tödliche Dosis pro Körperkilogramm. J. Lehrmann¹ beschrieb einen Fall, wo 5 mg intralumbal injiziert, Schüttelfrost, Halluzinationen, dumpfes Gefühl im Kopf, wollüstige Gedanken, Erektionen verursachten; nach 7,5 mg traten noch starke Kopf- und Nackenschmerzen hinzu, Bewußtlosigkeit, später schwankender Gang und gesteigerte Sehnenreflexe. Kurze Zeit vorher war hingegen ein Fall beschrieben worden², wo ein Chemiker infolge einer Verwechslung 1,8 g des salzsauren Salzes, d. h. die 360fache Menge jener, die als mittlere Einzeldosis gilt und die auch bei mehrfacher Wiederholung sonst keine oder nur geringe Vergiftungssymptome hervorruft. Bei dieser außerordentlichen Überdosierung traten schwerste Symptome auf, die aber schon nach wenigen Stunden abklangen ohne Schädigungen zu hinterlassen. Es trat Herzklopfen auf, Schweißausbruch, Schwindel, Unruhe, Koma, Cyanose, lautes systolisches Aortengeräusch, kleiner Puls bei einem Blutdruck von 90—100 mm Hg, enge, lichtstarre Pupillen, Augenmuskelerstörungen, Fehlen des Corneal-, Patellar- und Achillessehnenreflexes, Priapismus, Lungenödem und Bronchitis.

Schwere Vergiftungen sind bei Menschen sonst wenig bekannt geworden. Es ist also noch unsicher, ob die nach dem letztbeschriebenen Falle wahrscheinliche sehr große therapeutische Breite verlässlich ist. Daß die Präparate des Handels nicht ganz gleichwertig sind, wußte man längst, weshalb hier meist die Marke (Firma) besonders genannt wurde.

Nach der pharmakologischen Untersuchung Kreitmairs (l. c.) dürfte die Gegenwart des α -Yohimbins im Handelspräparat keine Beeinträchtigung darstellen und in toxikologischer Hinsicht belanglos sein. α -Yohimbin wirkt in gleicher Weise auf die Genitalsphäre und hat ähnliche lokalanästhetische Eigenschaften wie Yohimbin. Es schädigt dabei weniger die Atmung und ist deshalb weniger giftig.

Die bei der Verseifung des Yohimbins entstehende Yohimboasäure ist ungleich weniger toxisch als das natürliche Alkaloid. Meerschweinchen vertrugen eine 20fach höhere Dosis bei intraperitonealer Injektion, als sie in Form von Yohimbin tödlich wirkte.³ Qualitativ ist aber die Wirkung gleichartig.

Yohimbin wird viel in der Veterinär-Medizin verwendet. Für die Humanmedizin werden recht viele Kombinationspräparate hergestellt, so mit Ovarien- oder Testes-Extrakten für die Hauptindikation als

1) J. Lehrmann, Deutsche med. Wochenschr. 51. 526 (1925). — 52. 67 (1926).

2) W. B. Meyer, ebd. 50. 1513 (1924).

3) Raymond-Hamet, Compt. rend. Soc. Biol. 94. 843 (1926).

Aphrodisiakum¹, mit andern Reizmitteln oder roborierenden Bestandteilen, mit Papaverin und analgetischen Mitteln gegen Amenorrhoe und Dysmenorrhoe, wobei das Papaverin den vasodilatatorischen Effekt erhöhen soll. Große Yohimbindosen bringen durch Erschlaffung der Blasenmuskulatur alten Prostatikern Erleichterung.² Yohimbin wurde von Fritsch³ auch gegen Incontinentia urinae empfohlen. Mittlere Dosen haben offenbar einen tonisierenden Einfluß auf die Blasenmuskulatur. Die glatte Muskulatur wird überhaupt durch kleinere Dosen erregt, durch große gelähmt.

Corynanthin, $C_{21}H_{26}N_2O_3$, isomer mit den Yohimbinen, mit keinem aber bisher als identisch erkannt worden. Nach Raymond-Hamet⁴ hat es ähnliche pharmakologische Eigenschaften, ist aber weniger toxisch als Yohimbin. Es wurde zuerst von Perrot⁵ in der Rinde von *Pseudocinchona africana* gefunden, einer Pflanze, die nach Brandt⁶ der Gattung *Corynanthe* oder *Pausinystalia* zuzuzählen ist.

Fourneau⁷ erhielt aus der Rinde ein bisher nicht kristallisierbares, in Äther lösliches Alkaloid, das ein in Wasser schwer lösliches inaktives salzsaures Salz bildete. Das in Äther unlösliche, kristallisierende Corynanthin unterscheidet sich scheinbar nur durch die optische Drehung, $[\alpha]_D = -125^\circ$ (in Alkohol), deutlich vom Yohimbin. Corynanthin kristallisiert aus absolutem Alkohol in farblosen, lichtempfindlichen, hexagonalen, wasserfreien Blättchen, aus verdünntem Alkohol wasserhaltig. Unlöslich in Wasser und Alkalien, löslich in heißem Alkohol, Chloroform und Essigester. Schmilzt unter 200° , erstarrt wieder und schmilzt dann bei $241-242^\circ$.

In enger Beziehung zum Yohimbin steht offenbar auch das Rhynchophyllin, $C_{22}H_{28}N_2O_4$, das Kondo⁸ und Mitarbeiter aus den Stengeln der in SüdJapan wachsenden *Ouroparia rhynchophylla* isolierten. Bildet Kristalle, F. 216° , $[\alpha]_D^{18} = -14,7^\circ$ (in Chloroform). Leicht löslich in Petroläther. Enthält 2 OCH_3 -Gruppen. Ähnliche Farbreaktionen wie Yohimbin; die gleichen Reaktionen gibt auch die bei der Verseifung entstehende Aminosäure. Die eine Methoxylgruppe gehört also eigentlich

1) Lissmann empfiehlt die epidurale Injektion von Yohimbin in Dosen von 0,01—0,03 g in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung bei Impotenz. — Münchn. med. Wochenschr. 1912, S. 1313. — Deutsche med. Wochenschr. 1929, S. 191.

2) A. Löwy u. S. Rosenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78. 108 (1914).

3) Fritsch, Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1266. — 1912, S. 1980.

4) Raymond-Hamet, Compt. rend. Soc. Biol. 92. 1420 (1925).

5) E. Perrot, Compt. rend. de l'acad. 148. 1465 (1909).

6) W. Brandt, Arch. d. Pharm. 260. 73 (1922).

7) E. Fourneau, Compt. rend. de l'acad. 148. 1770 (1909). — 150. 976 (1910). — E. Fourneau u. Fiore, Bull. Soc. chim. (4) 9. 1037 (1911).

8) H. Kondo, T. Fukuda u. M. Tomita, Journ. pharm. Soc. Jap. 48. 54 (1928). — Chem. Zentralbl. 1928, II. S. 55.

einer Carboxylgruppe an; das 4. Sauerstoffatom ist als Hydroxyl vorhanden. Von den beiden Stickstoffatomen ist eines sekundär, das andere tertiär, aber nicht als $=N \cdot CH_3$ gebunden.

Hymenodictin, $C_{23}H_{40}N_2$, gab Naylor¹ 1883 an in der Rinde von *Hymenodictyon excelsum* gefunden zu haben. Nadelförmige Kristalle, F. 66°. Unlöslich in Wasser, löslich in organischen Solventien. Zweisäurige, bitertiäre Base. Schmeckt bitter, wirkt schwach giftig. Die Rinde gilt in Indien als Ersatz der Chinarinde gegen Malaria. Das Alkaloid ist später nicht wiedergefunden worden. In den *Sarcocephalus*-Arten sind ebenfalls Alkaloide angegeben und wieder bestritten worden.

Mitragynin, $C_{22}H_{31}NO_5$, von *Mitragyne speciosa* (Blätter) und *Mitraversin*, $C_{22}H_{26}N_2O_4$ (?) von *Mitragyne diversifolia*, wurden von E. Field² isoliert und beschrieben. Mitragynin ist amorph, siedet bei 5 mm Druck bei 230–240°. F. 102–106°. Die Salze kristallisieren. Enthält eine OCH_3 - und 2 $CO \cdot OCH_3$ -Gruppen, keine NCH_3 -Gruppe. Bildet eine Diacetylverbindung. Soll ein Indolderivat sein. In Siam wird es als Opiumersatz verwendet.³

Mitraversin, F. 237°. Kristalle. Enthält 2 OCH_3 -Gruppen. Konstitutiv zeigen die Alkaloide gewisse Analogien zu den Yohimbinen. Nach Perrot und Hamet⁴ besitzen sie Chinin- und Yohimbin-ähnliche Wirkungen und sind wie die Yohimbine Antagonisten des Adrenalins.

Gelegentlich sind noch andere, wenig definierte Alkaloide bei Rubiaceen beschrieben worden.

45. Caprifoliaceen

Alkaloide sind nicht sicher bekannt. Die Angabe von de Sanctis (s. S. 272), daß die Blätter von *Sambucus nigra* Coniin enthalten, ist unbestätigt und wohl irrtümlich. Ein Alkaloid Sambucin⁵ aus der früher officinellen Rinde des schwarzen Hollunders ist ebenfalls fraglich.

Im Rhizom der sogenannten wilden *Ipecacuanha* von *Triosteum perfoliatum* war fälschlich Emetin angegeben worden, später ein Alkaloid Triostein.

46. Valerianaceen

In Bestätigung älterer Angaben (Waliczewski 1891) konnten Goris und Vischniac⁶ in der Baldrianwurzel von *Valeriana officinalis* eine geringe Menge (0,1 g in 1 kg frischer Wurzel) Alkaloide nach-

1) W. Naylor, Pharm. Journ. (3) **14**. 311 (1883). — **15**. 195 (1884).

2) E. Field, Journ. chem. Soc. **119**. 887 (1921).

3) Dixon, Rep. Medic. Res. Council 1928/1929, S. 100.

4) E. Perrot u. Raymond-Hamet, La Presse Médic. **1930**, S. 766.

5) Malmejac, Journ. Pharm. Chim. **14**. 17 (1901).

6) A. Goris u. Ch. Vischniac, Compt. rend de l'acad. **172**. 1059 (1921).

weisen. Die Wirkung ist aber gering und hat kaum mit jener, deretwegen die Baldrianwurzel therapeutisch verwendet wird, etwas zu tun. Von den Alkaloiden fällt $\frac{3}{4}$ auf das schon früher beschriebene Chatinin. Nur in amorphen Salzen erhalten.

47. Campanulaceen

Über Lobelia-Alkaloide s. S. 650.

Ein giftiges Alkaloid Isotomin gab Plugge¹ für *Isotoma longiflora* an. Es wurde nur in Form eines zähen, schwach rot gefärbten Harzes gewonnen. Es wirkt lähmend auf das Gehirn und ist ein Herzgift. Plugge weist auf die Ähnlichkeit der Wirkungen des von Dreser 1890 pharmakologisch geprüften „Lobelin“ hin. Die Wirkung auf die Atmung konnte Plugge nicht studieren.

48. Compositen

Echinopsin s. Chinolinderivate S. 395.

Chrysanthemin wurde ein von Marino-Zucco (1890) aus den Blüten von *Chrysanthemum* (*Pyrethrum*) *cinerariifolium*, die zur Bereitung des „dalmatinischen Insektenpulvers“ dienen, gewonnenes, wenig wirksames Alkaloid genannt. Wie Yoshimura und Trier² zeigten, handelt es sich um ein Gemisch verbreiteter Basen, vornehmlich Stachydrin und Cholin.

Mit dem wieder frei gewordenen Namen Chrysanthemin ist von Willstätter ein Anthocyan der Winteraster belegt worden. Der wirksame Bestandteil des Insektenpulvers ist nicht basischer Natur, sondern ist ein Gemisch von Estern des Alkohols Pyrethrolon $C_{11}H_{16}O_2$, mit der *Chrysanthemum*-monocarbonsäure $C_{10}H_{16}O_2$ und -dicarbonsäure $C_{11}H_{16}O_4$. Diese Ester, Pyrethrin I und II, sind durch ausgezeichnete analytische und synthetische Untersuchungen von Staudinger und Ruzicka³ vollkommen konstitutiv aufgeklärt worden. Auch in *Pyrethrum roseum* (persisches Insektenpulver) und in den schwach wirksamen Blütenpulvern von *Helenium autumnale* sind keine wirksamen Alkaloide vorhanden.⁴

In der römischen Bertramswurzel von *Anacyclus* (*Anthemis*) *Pyrethrum* wurde von Dunstan und Garnett⁵ das toxische Alkaloid Pellitorin angegeben, das sie für identisch mit dem Piperovatin

1) P. C. Plugge, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **32**. 266 (1893).

2) K. Yoshimura u. G. Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**. 290 (1912).

3) H. Staudinger u. L. Ruzicka, Helv. chim. Acta **7**. 177, 201, 212, 236, 245, 377, 406, 442, 448 (1924). — H. Staudinger, O. Muntwyler, L. Ruzicka u. S. Seibt, ebd. **7**. 390 (1924). — J. Fujitani, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **61**. 47 (1909) nannte den noch zur Hälfte mit indifferenten Stoffen verunreinigten Ester Pyrethron.

4) M. de Waal, Pharm. Weekblad **57**. 1100 (1920).

5) W. R. Dunstan u. H. Garnett, Journ. chem. Soc. **67**. 100 (1895).

(s. S. 271) aus *Piper ovatum* ansahen. Früher ist an Stelle des Pellitorin ein ebenfalls wenig charakterisiertes Alkaloid Pyrethrin angegeben worden.¹ Präparate aus der Wurzel (Speichelwurz) dienen mitunter noch als Zahnpulver.

Die chemische Natur dieses Alkaloids ist kürzlich festgestellt worden in einer Untersuchung von Gulland und Hopton.² Die Bezeichnung Pellitorin wird vorgezogen, da man so Verwechslungen mit den insektentötenden Bestandteilen der *Pyrethrum*-(*Chrysanthemum*-)Blüten vermeidet. Pellitorin erwies sich als ein Säureamid, und zwar als das Isobutylamid einer Nonadiencarbonsäure. Es steht damit in naher Verwandtschaft zu dem Spilanthol (s. S. 159) der Parakresse. Das Tetrahydroderivat des Pellitorins ist identisch mit dem Dihydroderivat des Spilanthols. Aus 13 kg nordafrikanischer *Pyrethrum*wurzel wurden 5 g Pellitorin gewonnen.

Pellitorin, $C_{14}H_{25}NO$, bildet aus Petroläther Nadeln, F. 72°, siedet im Vakuum bei 162–165°. Sehr leicht löslich in organischen Flüssigkeiten, wenig löslich in Wasser, unlöslich in verdünnter Salzsäure und Lauge. Zersetzt sich an der Luft nach einiger Zeit. Bewirkt starken Speichelfluß. Der Geschmack ist etwa $\frac{1}{5}$ so stark wie jener des Piperins. Optisch inaktiv. Ungesättigt gegenüber Permanganat.

Abrotin (Abrotanin), $C_{21}H_{22}N_2O$, von Giacosa in *Artemisia abrotanum* gefunden (1883). Weiße Nadeln von eigentümlichem Geruch. In Wasser schwer löslich. Wirkt fäulniswidrig.

Achillein, $C_{20}H_{38}N_2O_{15}$, Glukoalkaloid. Findet sich neben dem Moschatin, $C_{21}H_{27}NO_7$, in *Achillea moschata* und wahrscheinlich auch in *Achillea millefolium*. Die beiden Basen sind von v. Planta 1870 studiert worden.³

Achillein ist amorph, leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, unlöslich in Äther. Es besitzt einen eigenartigen Geruch und einen sehr bitteren Geschmack. Bei der Hydrolyse entsteht Zucker und neben anderen Produkten die Base Achilletin $C_{11}H_{17}NO_4$. Moschatin scheint ebenfalls ein Glukoalkaloid zu sein. Es ist in Wasser kaum löslich.

Mehrere *Lactuca*arten sollen, wie Dymond⁴ angab, ein mydriatisch wirkendes Alkaloid enthalten. Braithwaite und Stevenson⁵ fanden im Giftlattich (*Lactuca virosa*) keine Spur davon; Farr und Wright⁶

1) C. Thompson, Pharm. Journ. **17**. 567 (1887). — R. Buchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **5**. 458 (1876).

2) J. M. Gulland u. G. U. Hopton, Journ. chem. Soc. **137**. 6 (1930).

3) A. v. Planta, Annal. d. Chem. **155**. 153 (1870). — H. Schaller, Dissertat. Zürich 1928, bemerkt, daß es ihm trotz vieler Versuche nicht gelungen sei, einen dem Achillein entsprechenden wohldefinierten Körper aus diesen beiden Pflanzen zu isolieren.

4) Dymond, Journ. Chem. Soc. **61**. 90 (1892).

5) Braithwaite u. Stevenson, Pharm. Journ. **17**. 148, 1485 (1903).

6) Farr u. Wright, ebd. **18**. 186 (1904).

wiesen ein solches nach, das sich aber nicht mit Hyoscyamin identisch erwies, wie Dymond angegeben hatte. *Lactuca sativa* würde nach Dymond das gleiche Alkaloid enthalten; *Lactuca muralis* führt in allen Teilen Spuren eines mydriatisch wirkenden Alkaloids.¹ *Lactucarium* wurde neuerdings² wieder empfohlen als Schmerzen stillend bei Reizhusten für opiat-empfindliche Personen. Wirksam ist wahrscheinlich ein Bitterstoff (Lactucin).

Die am Fuße des Kilimandscharo lebenden Wanderobbo stellen durch Abkochen der Wurzeln, Blätter und Blüten von *Vernonia Hildebrandtii* das Pfeilgift Ol abai her, das sie bei der Jagd verwenden. Nach Lewin³ läßt sich daraus eine coniin-ähnlich riechende, stickstoffhaltige Substanz gewinnen, die leicht verharzt, in Wasser nicht löslich ist und die curareartige Wirkungen zeigt. Es handelt sich um kein Glukosid (Glukoalkaloid); die Alkaloidreagentien geben Fällungen.

Senecio-Alkaloide.⁴ Im gemeinen Kreuzkraut oder Grindkraut (*Senecio vulgaris*) gaben Grandval und Lajoux⁵ das Senecionin und das Senecin an; A. Müller fand eine Base, deren Goldsalz F. 155 bis 157° zeigte.

Senecionin, $C_{18}H_{25}NO_6$, kristallisiert in Tafeln; die Salze sind amorph. Die Base ist wenig löslich in Alkohol und Äther, leicht in Chloroform. Linksdrehend.

Fuchsi-Senecionin⁴ von *Senecio Fuchsii*, $C_{12}H_{21}NO_8$, löslich in warmem Wasser mit alkalischer Reaktion; bitter. Chlorhydrat, prismatische Kristalle. Daneben eine Base der Formel $C_9H_{15}NO_2$.

Silva-Senecin⁴ von *Senecio silvatica*. Chlorhydrat $C_{12}H_{22}NO_4Cl$. Die Extrakte enthalten nach A. Müller sehr wirksame Stoffe, die bei der Reindarstellung der Alkaloide zurückbleiben. Für die Arten *Senecio latifolius* und *S. Jacobaea* (Jakobskraut) ist festgestellt, daß es hier die Alkaloide selbst sind, die zu Vergiftungen Veranlassung geben. Weidende Rinder und Pferde erkrankten bei andauerndem Genusse dieser Pflanzen an einem besonders durch Leberzirrhose gekennzeichneten Leiden, das in Südafrika, Neuseeland und Kanada beobachtet wird.

Die Alkaloide von *Senecio Jacobaea* sind noch kaum bekannt.⁶ Die Alkaloide von *Senecio latifolius* sind chemisch von Watt⁷, pharmakologisch von Cushny⁸ näher untersucht worden:

1) Wright, Pharm. Journ. **20**. 548 (1905).

2) W. Blumenthal, Mediz. Klinik **1929**, S. 1897. C. Schelenz, ebd. **1930**, S. 934.

3) L. Lewin, Arch. exp. Path. u. Pharm. **85**. 230 (1919).

4) A. Müller, Heil- u. Gewürzpflanzen. 1924.

5) Grandval u. Lajoux, Compt. rend. de l'Acad. **120**. 1120 (1895).

6) Lutz, Pharm. Journ. **1895**. 535. — s. a. H. E. Watt, l. c.

7) H. E. Watt, Journ. Chem. Soc. **95**. 466 (1909).

8) A. Cushny, Pharm. Journ. **33**. 228 (1911). — Proc. R. Soc. B. **84**. 188 (1911).

Senecifolin, $C_{18}H_{27}NO_8$, rhombische Tafeln, die unter Bräunung bei 194—195° schmelzen. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther und Chloroform. Rechtsdrehend. Zerfällt bei der Hydrolyse mit Alkalien in Senecifolsäure, $C_{10}H_{16}O_6$, und die Base Senecifolinin, $C_8H_{11}NO_2$. Enthält kein Methoxyl.

Senecifolidin, $C_{18}H_{25}NO_7$, rhombische Tafeln, F. 212° (Zers.). Linksdrehend. Beide Alkaloide sind bitter und zeigen ähnliche akute Wirkungen (Erbrechen, Krämpfe; Katze). Die chronische Vergiftung bedingt vornehmlich Schädigungen der Leber. Nach Raymond-Hamet und Vignes¹ sind niedrige Dosen der Senecio-Droge unschädlich. Therapeutisch läßt sie sich vielleicht verwerten, wenn man die Blutzirkulation im Uterus und den Ovarien beeinflussen will, ohne Uterus-Kontraktionen zu bewirken.

Saussurin wurde das zu 0,05 % in den Wurzeln von *Saussurea Lappa* (*Aplotaxis Lappa*, *Aucklandia Costus*, Costuswurzel, Kut-root) vorkommende Alkaloid genannt. Die Wurzeln werden in großen Mengen in Indien als Insektenvertilgungsmittel verwendet. Die Wurzel wird auch gegen Asthma benutzt. Der Hauptbestandteil ist ein zu 1,5 % vorkommendes ätherisches Öl. Das Alkaloid wirkt depressiv auf das Vaguszentrum, ferner auf die glatten Muskeln der Bronchiolen und des Magendarmtrakts.²

Alkaloide ungenügend bekannter Abstammung

Wir schließen hier noch mehrere Alkaloide an, deren Stammpflanze wir nicht systematisch einzuordnen vermochten.

Die Stammpflanze der bolivianischen Droge „Yuquilla“ ist überhaupt nicht bekannt. Es ist eine Schlingpflanze, die dem Aussehen nach eine Bignoniacee sein könnte. In dieser Familie sind von *Tecoma*-³ und *Jacaranda*-Arten Alkaloidgehalt angegeben worden. Keller und Gottauf⁴ erhielten aus 100 g Drogenpulver von „Yuquilla“ 1,5 g Alkaloid, in Form einer stark alkalisch reagierenden Base; sie ist amorph, gelblich gefärbt, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform. Auch die Salze konnten nicht kristallisiert erhalten werden. Das Alkaloid erzeugte Mydriasis. Die Droge gilt als gutes Mittel gegen Augenkrankheiten.

Journ. Pharm. exp. Therap. 2. 531 (1911). — A. Cushny u. H. E. Watt, Lancet 199. 1089 (1920). — F. C. Willmot u. G. W. Robertson, ebd. 199. 848 (1920).

1) Raymond-Hamet u. H. Vignes, La Presse Médic. 1926, S. 1004.

2) S. Gosh, N. R. Chatterjee u. A. Dutta, Journ. Indian. chem. Soc. 6. 517 (1929). — R. N. Chopra u. P. De, Indian Journ. Med. Res. 17. 351 (1929).

3) Boorsma, Meded. Lands Plantent. 18. 39 (1897). — 31. 136 (1899).

4) O. Keller u. F. Gottauf, Arch. d. Pharm. 267. 378 (1929).

Alkaloide von *Picralima Klaineana*.¹ In den Samen dieser Pflanze, die an der Goldküste vorkommt und von den Eingeborenen „Akuammu“ genannt wird, wurden 4 Alkaloide A—D gefunden. In größter Menge ist das Alkaloid C vorhanden, das von Clinquart² zuerst isoliert wurde, das Akuammin, $C_{23}H_{28}N_2O_4$. Gibt gut kristallisierende Salze. Eine Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe, keine Carbonyl- und auch keine Dioxymethylengruppe. Von den Stickstoffatomen trägt eines eine CH_3 -Gruppe; der Charakter des zweiten ist noch unklar. Alkaloid A (F. 248°) und Alkaloid B (F. 140° und 167°) sind amorph. Alkaloid D ist bemerkenswert wegen der sehr starken Linksdrehung ($[\alpha]_D = -737^\circ$).

Zu den verhältnismäßig wenigen Alkaloiden, die eine digitalis-ähnliche Wirkung zeigen, gehört jenes der Wurzel der „Hualtata“, einer in sumpfigen Gegenden Südamerikas wachsenden Pflanze.³

III. Die chemisch weniger bekannten Basen allgemeinerer Verbreitung

Es liegt in der Natur der Sache, daß die alkaloidartigen Basen, über deren Chemismus wenig bekannt ist, nur auf bestimmte oder doch nahe verwandte Pflanzen beschränkt sind. Denn jene Basen, die man öfters, auch in den verschiedensten Pflanzen oder in tierischen Organen findet, haben sich in der Regel als von viel einfacherem chemischen Bau erwiesen und haben daher der Erkenntnis ihres Chemismus keine besonderen Schwierigkeiten entgegengesetzt. Dies ist auch durchaus verständlich, wenn wir uns die Hauptzüge der später noch ausführlicher darzustellenden Betrachtungen über die Verbreitung und Entstehung der natürlichen Basen zu eigen machen.

Danach können wir uns vorstellen, daß in der assimilatorischen Tätigkeit der Pflanzen zunächst jene stickstoffhaltigen Verbindungen gebildet werden, die wir im Verbande der Eiweißstoffe, der Nucleinsäuren, Lecithine regelmäßig vorfinden und die schon auf den niedersten Stufen der Entwicklung der Lebewesen in den ganz gleichen Repräsentanten auftreten wie in den höchsten. Abbauende und synthetische Vorgänge sind es nun, die zu den weniger verbreiteten Basen des Pflanzen- und Tierkörpers führen, und zwar werden die Basen um so geringere Chancen haben öfters und bei nicht verwandten Lebewesen zur Bildung zu kommen, je mehr chemische Prozesse, je mehr Grade der Umwand-

1) Th. A. Henry u. Th. M. Sharp, Journ. chem. Soc. **131**. 1950 (1927). — Engl. Pat. 281582.

2) E. Clinquart, Journ. Pharm. Belg. **9**. 187 (1927).

3) R. T. Bustos, Revista médica de Chile **56**. 828 (1928). — Refer. in Fortschr. d. Therapie **5**. 90 (1929).

lung sie von den ubiquitären Baustoffen des das Protoplasma bildenden „Plasmastoffen“ trennen. Diese Vorstellung hat sich bisher überall als die wahrscheinlichste herausgestellt. Sie ist schon 1912 formuliert worden.¹

So finden wir im Tier- wie im Pflanzenreich sehr verbreitet jene stickstoffhaltigen Verbindungen, die chemisch nichts anderes sind als entcarboxylierte oder methylierte Aminosäuren, seltener schon Verbindungen, bei denen 2 Prozesse miteinander verbunden gedacht werden müssen, wie methylierte entcarboxylierte Aminosäuren, hydrolysierte und methylierte Nucleinbasen (Caffeingruppe). Im Pflanzenreich dürften nun diese synthetischen Vorgänge, von denen die Methylierung nur die primitivste Form darstellt, in vielfacher und eigenartiger, von Pflanzenart zu Pflanzenart wechselnder Weise vor sich gehen, entsprechend den mannigfaltigeren synthetischen Fähigkeiten der Pflanzen. Dabei ist zu bedenken, daß die ersten Stufen des Abbaus die Baustoffe des Plasmas erst recht reaktionsfähig machen, daher neue Kondensationen einsetzen können. Gerade die Methylierung erscheint mehr als ein Schlußstein und eine Stabilisierung der Umwandlungen.

Nur dort, wo es zu eigenartigen, komplizierten Alkaloiden gekommen ist, stoßen unsere recht entwickelten Methoden der Analyse des Chemismus immer wieder auf neue Rätsel. Wo es sich um therapeutisch wichtige Stoffe handelte, hat das große wissenschaftliche und auch materielle Interesse die Schwierigkeiten fast überall, wie wir gesehen haben, zu überwinden vermocht.

Im Nachstehenden verfolgen wir nur jene noch ungenügend in ihrem Chemismus erforschten Verbindungen, die durch ihren Stickstoffgehalt und ihre sonstigen Eigenschaften eine mehr oder weniger nahe Beziehung zu den eigentlichen Alkaloiden im älteren Sinne zeigen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die oben formulierten Vorstellungen über die genetische Ableitung der Inhaltstoffe in pflanzlichen und tierischen Organen von den Baustoffen des Plasmas eine allgemeinere Geltung haben; aber sobald die Umwandlungsprozesse zum Verlust des Stickstoffgehalts führen, ist der Spekulation ihre hauptsächlichste Grundlage entzogen.

Von den Verbindungen, die hier aufzuführen sind, kann also angenommen werden, daß sie aus einem der folgenden Gründe sich dem bisher hier befolgten System der Darstellung entzogen: Es kann sich um zwar einfache Basen handeln, die aber noch nicht genügend gut

1) „Wir können ganz allgemein sagen, daß eine Verbindung um so verbreiteter auftreten wird, je allgemeiner das Vorkommen ihrer Muttersubstanz ist und je einfacher die Prozesse sind, die von dieser Muttersubstanz zu ihrer Bildung führen.“ s. G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen usw. 1912, S. 24.

studiert werden konnten oder die in so geringen Mengen erhalten wurden, daß ihre Identifizierung noch nicht gelang.

Es kann sich aber auch um solche Verbindungen handeln, die entgegen den Vorstellungen von den beschränkten Fähigkeiten des Tierkörpers zur Ausbildung eigenartiger, hochmolekularer und dabei nicht hydrolytisch in kleine Spaltungsstücke zerfallender Spezialstoffe, doch hier und da bei Tieren angetroffen werden. Wie damit angedeutet ist, können uns hier alle jene Verbindungen nicht weiter interessieren, die keine nachweisliche, eigenartige stickstoffhaltige Komponente enthalten, wie die sogenannten Toxine oder Antigene-erzeugenden giftigen Stoffe, bei denen man bis zum Beweise des Gegenteils annehmen muß, daß ihre auffallende Wirkung einzig durch die besondere Anordnung an sich bekannter Anteile (Hydrolysenprodukte) bedingt ist. Hierher gehören vielleicht auch diejenigen Hormone, denen man den Charakter von Albumosen oder ähnlichen Produkten eines partiellen Eiweißabbaus gibt.

An dieser Stelle werden uns also in erster Linie jene stickstoffhaltigen Inhaltsstoffe der Lebewesen interessieren, die den spezifischen Alkaloiden der Pflanzen im chemischen Bau und den Eigenschaften am nächsten zu kommen scheinen. Es wird uns also zunächst die Frage interessieren: Gibt es auch tierische Alkaloide, tierische Gifte von Alkaloid-Charakter? Dann die Frage: Wie weit haben die sogenannten Hormone, die durch wichtigste Funktionen für das normale Leben ausgezeichneten, allgemein verbreiteten chemischen „Botenstoffe“ Alkaloid-Charakter? Gibt es alkaloidartige Stoffe des bakteriellen Stoffwechsels, Stoffe also, die nicht Toxine (Antigene) sind, aber auch nicht als biogene Abbauprodukte einfacher Konstitution, wie sie insbesondere bei Fäulnisvorgängen auftreten, erkannt wurden? Weiter wird von Interesse sein die Frage zu prüfen, ob unter jenen Stoffen, die als Vitamine zusammengefaßt wurden, und die man schon auf Grund dieses Sammelnamens als Basen ansehen könnte, sich solche von der Art der Alkaloide befinden dürften.

Wir wollen gleich vorausnehmen, daß das einzig bisher in seiner stofflichen Natur erkannte Vitamin, das Vitamin D, als ein stickstofffreier Körper, nämlich als das durch Bestrahlung geänderte Ergosterin, erkannt wurde. Ebenso hat man alle Ursache gewisse Hormone, wie das den sogenannten Allen-Doisy-Test gebende Ovarien-Hormon als stickstofffrei anzusehen. Man darf sich also auch hier nicht von vorgefaßten Meinungen und von, zwecks vorläufiger Einreihung geprägten Namen irritieren lassen. Es scheint vielmehr vom unvoreingenommenen Standpunkt nicht mehr berechtigt, diese stofflich vielleicht recht heterogenen Körper unter einer gemeinsamen Bezeichnung zusammenzufassen; dagegen kann man innerhalb jeder dieser Gruppe, den tierischen Giften,

Ptomainen, Vitaminen und Hormonen einzelne Stoffe vom Charakter der Alkaloide vermuten.

Wir werden die Hormone an den Schluß stellen, weil gerade hier sich in den bisher vollkommen aufgeklärten Fällen, beim Adrenalin und Thyroxin, ergeben hat, daß sie den Charakter von biogenen Aminen tragen, also von Verbindungen, denen man schon an ihrem chemischen Bau die Beziehung zu den Aminosäuren der Proteine anmerkt. Dies gibt uns dann die Möglichkeit, Verbreitung und Entstehung dieser biogenen Amine überhaupt zu besprechen, dann jene der nur graduell von ihnen abzutrennenden einfacheren alkaloidischen Basen von noch nicht strenger Spezifität und schließlich jene der eigentlichen pflanzlichen Alkaloide.

So wird uns die Besprechung des Chemismus der Hormone vom speziellen Teil dieses Werkes, der der Vorführung der einzelnen Basen gewidmet war, zu einem ersten Kapitel des allgemeinen Teils überführen.

1. Alkaloidische Verbindungen im Tierreich¹

Nach F. Flury² können in die Gruppe der Alkaloide die folgenden tierischen Gifte eingereiht werden: Die Salamandergifte, Adrenalin, Tyramin, Histamin, Protamine. Andere zählen überhaupt alle Basen mit, die im Tierkörper schon gefunden werden, auch wenn sie zuerst, wie schon ihr Name verrät, aus pflanzlichen Organen isoliert wurden. So hat der auf diesem Gebiete verdiente D. Ackermann³ in einem Vortrage über die Entstehung und Bedeutung der tierischen Alkaloide hier auch Betain, Stachydrin, Trigonellin behandelt, neben Guaninderivaten, Trimethylaminoxid, Tetramin, N-Methylpyridin. Alle diese „biogenen Amine“ können wir an dieser Stelle übergehen, auch wenn sie, wie die Betaine der Buttersäure-Reihe, Butyrobetain (Actinin), Carnitin, Crotonbetain bisher nur aus tierischen Muskelextrakten gewonnen wurden.⁴ Vom Adrenalin (s. S. 128), Tyramin (s. S. 120, 122), Histamin (s. S. 188), den Protaminen (s. S. 158) war auch bereits als Produkten

1) E. N. Pawlowsky, Gifttiere und ihre Giftigkeit. Jena 1927. — Ein bedeutender Spezialist auf dem Gebiete der tierischen Gifte war der kürzlich verstorbene Edw. St. Faust (†1928). Wir nennen von seinen Schriften: Die tierischen Gifte. 1906. — Beiträge zum Biochem. Handlex. 5. 453 (1911), dem Handb. d. biol. Arbeitsmeth. IV. 7. 753 (1923); dem Handb. d. exp. Pharm. (Heffter) 2. II. S. 1748 (1924); dem Lehrbuch d. Toxikologie (Flury-Zangger) S. 322 (1928). — O. Taschenberg, Die giftigen Tiere. 1909. — O. v. Linstow, Die Gifttiere und ihre Wirkung auf den Menschen. 1894.

2) F. Flury, Die Naturwissenschaften 7. 613 (1919).

3) D. Ackermann, Verh. d. physik.-med. Ges. Würzburg 50. 230 (1927). — s. a. F. A. Hoppe-Seyler, 10. Tagung d. deutsch. Physiol. Ges. 1927: Über das Vorkommen von Trimethylaminoxid und Betainen im Tierreich.

4) Über die methylierten Aminosäuren und Betaine in Tier- und Pflanzengeweiben s. G. Trier in Abderhaldens Handb. d. Biolog. Arbeitsmeth. Abt. I. Teil 7, S. 503 (1922).

des tierischen Stoffwechsels die Rede. Von Interesse sind hier immerhin und einiger näherer Erläuterungen wert die unerwarteten Feststellungen, wonach längst bekannte tierische Gifte als wirksamen Anteil solche Amine enthalten.

Kephalopodengift. Im Jahre 1899 beobachtete Lo Bianco an der zoologischen Station in Neapel, das Kopffüßler beim Fangen der Beute sich eines lähmenden Giftes bedienen. Dieses wird von den hinteren Speicheldrüsen erzeugt. Es wurde zuerst für ein Toxalbumin gehalten. Dann konnte Henze¹ zeigen, daß es sich um eine organische Base handle. Er konnte sie mit Tyramin identifizieren. Das Sekret enthält auch Taurin und Betain. Der Tyrosingehalt der Drüsen ist sehr gering.²

Viele tierische Gifte sind früher als Toxalbumine angesehen worden. Die nähere Untersuchung hat dann in einer Reihe von Fällen ergeben, daß der eigentliche toxische Bestandteil überhaupt nicht stickstoffhaltig sei und den Herzgiften der Digitalisreihe, bzw. den Saponinen und Sapotoxinen nahe stehe. Im Falle der Kröten (siehe unten) hat man daneben aber Adrenalin im wirksamen Sekret gefunden.

Unter den oben genannten tierischen Alkaloiden sind einzig jene der Salamanderarten als arteigene Verbindungen anzusehen. Die Salamander sind passiv giftige (kryptotoxische) Tiere. Sie vermögen das giftige Sekret ihrer Hautdrüsen nicht auszuspritzen. Das Gift des Feuersalamanders (*Salamandra maculosa*) wurde von Cloëz und Gratiolet 1852 entdeckt. Die erste chemische Untersuchung wurde von Zaleski³ ausgeführt, der aus dem Sekret eine Base isolierte, die er Samandarin nannte und deren Wirkung jener des Sekrets entsprach. Bei der Verarbeitung von 1600 Feuersalamandern erhielt Faust⁴ zwei wirksame Basen in Form kristallisierender Sulfate. Sie wurden mittels Phosphorwolframsäure aus den vorgereinigten Extrakten isoliert. Aus je 800 Salamandern wurden etwa 1,8 g des Sulfats des Samandarins und fast 4 g des Samandaridin-Sulfats gewonnen.

Samandarin aus dem Sulfat mit Soda ausgeschieden, bildet ein schwach gelb gefärbtes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Das Sulfat, $(C_{26}H_{40}N_2O)_2 \cdot H_2SO_4$ ⁵, wird in sternförmig gruppierten

1) M. Henze, Zentralbl. f. Physiol. **19**. 986 (1906). — S. Baglione, Zeitschr. f. Biolog. **52**. 130 (1908).

2) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 253 (1911). — **87**. 51 (1913). — **182**. 227 (1929).

3) J. Zaleski, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuch. **1**. 85 (1866).

4) Ed. St. Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41**. 229 (1898). — **43**. 84 (1899).

5) Nach einer Mitteilung über die Darstellung der Salamander-Alkaloide von O. Gessner und K. Craemer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **152**. 229 (1930) ist es Schöpf gelungen, das freie Samandarin kristallisiert zu erhalten. Die Zusammensetzung ist $C_{19}H_{31}N_3O_2$, F. = 187°.

Nadeln erhalten. Linksdrehend, $[\alpha]_D = -53,7^\circ$. Beim Kochen mit Salzsäure spaltet Samandarin einen ölartigen Körper unbekannter Natur ab.

Samandaridin, als Sulfat $(C_{20}H_{31}NO)_2 \cdot H_2SO_4$, unterscheidet sich vom Samandarin vielleicht durch das Fehlen eines Methylpyridinrestes. Das Sulfat kristallisiert in rhombischen Täfelchen, ist in Wasser und Alkohol schwerer löslich als jenes des Samandarins. Es ist optisch inaktiv und auch physiologisch viel weniger wirksam. Die Wirkung ist qualitativ die gleiche, doch sind die 7—8fachen Mengen notwendig. Bei der Zinkstaubdestillation liefert es Isochinolin.

Beide Alkaloide liefern mit konz. Salzsäure erhitzt eine violette, dann eine tiefblaue Färbung. Unter den flüchtigen Zersetzungsprodukten des Samandaridins ließ sich Pyrrol durch die Fichtenspanreaktion nachweisen.

Die Salamanderalkaloide erregen das Zentralnervensystem.¹ Sie erzeugen tetanische Krämpfe, ähnlich wie Strychnin. Der Salamander ist, wie gegen sein eigenes Gift, auch gegen Strychnin immun. Die letale Dosis des Samandarins beträgt ca. 0,8 mg pro kg bei subcutaner Injektion (Hund). Der Tod erfolgt durch Atemlähmung.

Das Drüsensekret des gleichen Salamanders wurde von Stuchlik² Salamandrin genannt und zur Behandlung schwerer Fälle von Epilepsie herangezogen. Es wurde eine deutliche toxische Wirkung auf das menschliche Gehirn festgestellt. Bei Nicht-Epileptikern wirkt $\frac{1}{10}$ der letalen Dosis bei intravenöser Injektion nicht, während bei Epileptikern damit in 80 % der Fälle ein Anfall ausgelöst wird. Salamandrin könne daher zur Diagnose der Epilepsie angewendet werden, aber wie Überlegungen über Toxin- und Antitoxin-Wirkung schließen ließen, vielleicht auch zu deren Bekämpfung. Es wurden 12 Epileptiker gebessert, 3 nicht beeinflusst, 3 verschlechtert. Gefährliche Nebenwirkungen traten nicht auf.

Das Gift des Alpensalamanders (*Salamandra atra*) wirkt nach F. Netolitzky³ wie Samandarin. Es wurde Samandatin genannt und soll der Formel $C_{21}H_{37}N_2O_3$ entsprechen. Die Base ist in Wasser schwer löslich; sie bildet ein gut kristallisierendes Sulfat.

Krötengift. Abel und Macht⁴ fanden im Speicheldrüsensekret einer tropischen Kröte (*Bufo aqua*) neben Bufagin auch Adrenalin. Letzteres machte bis 7 % des frischen Sekrets aus. Nach Wieland und nach Wiechowski⁵ enthalten unsere einheimischen Kröten kein Adrenalin.

1) s. a. O. Gessner, 89. Vers. Ges. Deutsch. Ärzte u. Naturf. 1926, Nr. 19. — Zeitschr. f. angew. Chem. 1926, S. 1220.

2) J. Stuchlik, Compt. rend. Soc. Biol. 98. 251 (1928). — Bratislaw. lek. listy 6. 466 (1927). — Strimpl, ebd. 6. 458 (1927).

3) F. Netolitzky, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 51. 118 (1904).

4) J. J. Abel u. D. J. Macht, Journ. Amer. med. Assoc. 56. 1531 (1911). — Journ. of Pharmac. exp. Therap. 4. 319 (1912).

5) W. Wiechowski, Lotos 62. (1914).

Das Bufagin, dem Abel und Macht die Formel $C_{18}H_{24}O_4$ gaben, dürfte nach Wieland der Methyläther des Bufotalins sein. Dem Bufagin käme dann die Formel $C_{27}H_{38}O_6$ zu, da Bufotalin $C_{26}H_{36}O_6$ entspricht. Das Bufotalin, von Faust¹ zuerst erhalten bei der Untersuchung des Hautdrüsensekrets von etwa 2000 Kröten, wurde von Wieland² bei Verarbeitung von 20000 Kröten in kristallisierter Form gewonnen und näher studiert. Das Bufotalin ist der eigentliche digitalisähnlich wirkende Giftstoff der Krötenhaut.³ Es ist konstitutiv den Gallensäuren verwandt und kann zu einer der Desoxycholsäure isomeren Verbindung abgebaut werden. Wieland und Alles konnten zeigen, daß das Bufotalin nur das wirksame Spaltungsprodukt eines höhermolekularen Komplexes darstellt. Die ursprüngliche Substanz des Sekrets, das Bufotoxin, zerfällt beim Kochen mit starker Salzsäure in Korksäure, Arginin und Bufotalin (s. S. 150).

Das Bufotoxin, $C_{40}H_{62}N_4O_{11}$, bildet feine Nadeln, die bei 204–205° unter Zersetzung schmelzen. Unlöslich in Wasser, Äther, Aceton, schwer löslich in absol. Alkohol, leicht in Pyridin und Methylalkohol.

Nach H. Handovsky⁴ ist im Hautdrüsensekret der einheimischen Kröte (*Bufo vulgaris*) neben dem Bufotalin enthaltenden Giftstoff noch eine alkaloidartige Verbindung vorhanden, die als Bufotenin⁵ bezeichnet

1) Ed. St. Faust, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. **47**. 278 (1902). — **49**. 1 (1902).

2) H. Wieland u. Fr. J. Weil, Ber. d. d. chem. Ges. **46**. 3315 (1913). — H. Wieland u. R. Alles, ebd. **55**. 1789 (1922).

3) Zur Pharmakologie des Krötengifts s. von neueren Arbeiten: O. Gessner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **113**. 343 (1926). — **118**. 325 (1926). — K. Kodama, Act. Schol. Med. Univ. Imp. Kioto **3**. III. 299 (1920). — **4**. II. 213 (1921). — **4**. III. 355 (1922). Letztere Untersuchungen beziehen sich auf das chinesische Arzneimittel „Senso“, das in der Hauptsache aus Krötensekret besteht und heute noch als Heilmittel gegen Herzleiden, Magenschmerzen u. a. benutzt wird. Dieses „Senso“ enthält nach M. Kotake, Annal. d. Chem. **465**, 1 (1928) ein Bufagin der Zusammensetzung $C_{29}H_{38}O_7$ und das Bufalin $C_{27}H_{36}O_6$.

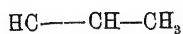
H. Jensen und K. K. Chen, Journ. Amer. pharm. Assoc. **18**. 244 (1929). — Proc. Soc. exp. Biol. Med. **26**. 378 (1929). — Journ. Biol. Chem. **82**. 397 (1929). — **87**. 741, 755 (1930) fanden in der Droge Ch'an su, das ist das getrocknete Gift der chinesischen Kröte, Cholesterin, Adrenalin, Korksäure, Cinobufagin, $C_{29}H_{38}O_7$, und Cinobufotoxin $C_{48}H_{64}N_4O_{12}$. Bei der Hydrolyse liefert letzteres Arginin, Korksäure und ein Abbauprodukt des Cinobufagins. Ähnliche Toxine wurden auch für *Bufo marinus* und *Bufo arenarum* festgestellt.

Die gemeine afrikanische Kröte (*Bufo regularis*) enthält nach D. Epstein und J. W. C. Gunn, Journ. Pharm. exp. Therap. **39**. Nr. 1 (1930) im Parotissaft ebenfalls eine digitalisartig wirkende Substanz, daneben eine adrenalinartige.

4) H. Handovsky, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. **86**. 138 (1920).

5) Das Bufotenin ist von Bertrand und Physalix [Compt. rend. Soc. biol. **1893** 477. — Compt. rend. de l'Acad. **135**. 46 (1902)] schon erwähnt, aber nicht isoliert worden. Faust hat diese Verbindung weder auf chemischem noch pharmakologischem Wege nachweisen können.

wurde. Das freie Bufotenin bildet ölige Tropfen, die sich in Wasser schwer, leicht in verdünnten Säuren, in Alkohol, Äther und Aceton lösen. Die meisten Alkaloidfällungsmittel geben Niederschläge. Pyrrolreaktion ist positiv. Es ist eine einsäuerige Base. Das Oxalat bildet Nadeln, F. 94°. Die Base hat die Zusammensetzung C_6H_9NO , besitzt eine $N-CH_3$ -Gruppe und dürfte ein N-Methylpyrrol- oder N-Methylpyridinderivat sein. Als wahrscheinlichste, wurde nebenstehende Formel angenommen. Aus 100 Kröten wurden 70 mg Bufotenin erhalten. Letale Dosis 1,4 mg pro Frosch, 0,5 mg pro Maus (Atemlähmung).



Stickstofffreie Gifte enthalten die Hautdrüsen unserer harmlosen Frösche. F. Flury¹ konnte aus dem Hautsekret eines einzigen Wasserfrosches soviel einer giftigen Substanz extrahieren, daß sie zur Tötung mehrerer Dutzende Kaninchen genügt hatte (bei intravenöser Injektion). Ähnliches gilt für die nicht aktiv giftigen Schlangen; so besitzt unsere Ringelnatter giftiges Blut. Die Toxine der Brillenschlange (Ophiotoxin) und der Klapperschlange (Crotalotoxin) sind von Faust² nicht nur eiweißfrei, sondern überhaupt stickstofffrei gefunden und näher untersucht worden. Er bezeichnete die Schlangengifte als tierische Sapotoxine.

Bei einer Reihe von tierischen Giften hat sich der Stickstoffgehalt als ebenso unwesentlich für die Toxizität erwiesen wie beim Bufotoxin. So konnte Flury in dem nach der Methode von Richet aus der Seeanemone, *Anemonia sulcata*, gewonnenen „Thalassin“ nur ein Gemisch von kristallisierenden Aminosäuren, hauptsächlich Leucin nachweisen, mit welchen ganz geringe Mengen der wirksamen Substanz verbunden oder bloß vermischt waren. Nach Richet³ war sein aus Tentakeln von Aktinien erhaltenes Thalassin eine Verbindung, die leicht Ammoniak entwickelte und beim Erhitzen daneben Carbylamin, $CH_3 \cdot NC$, abspaltete.⁴

1) F. Flury, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 81. 320 (1917).

2) Ed. St. Faust, ebd. 56. 236 (1907). — 64. 244 (1911). — Verhandl. d. schweiz. Naturforsch. Gesellsch. Neuchâtel 1920. — Saponinähnliche Gifte sind auch die Pfeilgifte der Buschmänner (Kalaharipfeilgift), die aus den Larven von Käfern gewonnen werden. s. W. Heubner, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 57. 358 (1907). — L. Lewin, ebd. 69. 59 (1912).

Über den saponinähnlichen Giftstoff des Ringelnatterblutes s. O. Gessner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 130. 374 (1928).

3) Ch. Richet, Compt. rend. Soc. biol. 55. 246, 707, 1071 (1903).

4) Carbylamine und andere Isocyanverbindungen wollte Calmels [Compt. rend. de l'Acad. 98. 436 (1884)] im Hautsekret der Kröte und des Wassersalamanders gefunden haben. Dagegen ist bestätigt das Vorkommen von Blausäure, bzw. von Benzaldehydcyanhydrin, $C_6H_5 \cdot CHO \cdot H \cdot CN$, bei Fontaria-Arten (Myriapoden).

Das spezifische Gift des Bienenstachels sollte nach J. Langer¹ eine organische Base sein, die keine Eiweißreaktion gab, aber mit einigen Alkaloidfällungsmitteln gefällt wurde. Die saure Reaktion des Sekrets ist wahrscheinlich durch Ameisensäure bedingt, die aber an der Giftwirkung nicht beteiligt ist. Während Langer etwa 25000 Bienen ihres Stachels beraubte, verwendete Flury² nicht weniger als 200000 Bienen. So konnte Flury zeigen, daß es sich nicht um eine einfache Base handle, sondern um eine kompliziert zusammengesetzte Verbindung, die bei der Hydrolyse die Spaltungsprodukte des Lecithins, Tryptophan, eine niedere Fettsäure (wahrscheinlich Buttersäure) und schließlich die eigentliche stickstofffreie Giftkomponente lieferte.

Das schon im Altertum bei Aristoteles, Xenophon, Plinius erwähnte Vorkommen giftigen Honigs, ist wiederholt bestätigt worden. Es handelt sich um das Sammeln von Honig von Pflanzen wie Aconit, Schierling, Rhododendron, Lorbeer, Jasmin; die Giftstoffe können daher zum Teil wohl alkaloidischer Natur sein. Bienengift wird neuerdings wieder zur Behandlung rheumatischer Krankheiten empfohlen und in Spezialpräparaten in den Handel gebracht. Manche Autoren behaupten damit bessere Erfolge als mit der unspezifischen Reiztherapie gesehen zu haben und glauben, daß es sich im Bienengift unter anderem auch um alkaloidische Stoffe handle.³

Eine ähnliche Erscheinung wie der sogenannte Gifthonig, ist das Antreffen verbreiteter Basen, die nur aus der Nahrung stammen oder aus dem Milieu⁴ bei der Extraktion tierischer Organe. So dürften nach Ackermann und Kutscher⁵ das unter den Extraktstoffen des Regenwurms (*Lumbricus terrestris*) aufgefundene Cholin und Betain wohl nur den Nahrungsresten des Darmkanals entstammen. Es wurde außerdem gefunden: Adenin, Lysin, Leucin, Tyrosin. Nach S. Yagi⁶ enthält der

1) J. Langer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **38**. 381 (1897). — Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. **6**. 181 (1899).

2) F. Flury, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **85**. 319 (1920).

3) K. Wasserbrenner, Wien. klin. Wochenschr. **1928**, S. 1255.

4) Das Milieu kann wesentlich sein für die hie und da beobachtete Giftigkeit der Mießmuschel (*Mytilus edulis*), die zu Massenvergiftungen führte. D. Ackermann, Zeitschr. f. Biolog. **74**. 67 (1921), fand in der Mießmuschel Betain, Neosin, Crangonin, Arginin, nicht aber das von Brieger angegebene Mytilotoxin (s. a. S. 74). Die Giftigkeit der Mießmuschel hängt offenbar von ihrer Umgebung ab. Es ist noch unklar, ob das in der Leber der Muschel lokalisierte atropin- und curare-ähnlich wirkende Gift von der Muschel nur aus dem Wasser aufgenommen und akkumuliert wird, oder ob der Aufenthalt im stagnierenden Wasser zur Produktion von abnormen Stoffwechselprodukten führt. Die Muscheln sind gegen Pflanzenalkaloide wenig empfindlich und vermögen dieselben (Curare, Strychnin) tatsächlich zu speichern.

5) D. Ackermann u. Fr. Kutscher, Zeitschr. f. Biol. **75**. 315 (1922).

6) S. Yagi, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. **21**. 105 (1911).

Regenwurm ein hämolytisches Gift (Lumbricin). Auch beim Flußneunauge (*Petromyzon fluviatilis*) wurden nur verbreitete Basen (Cholin, Betain, Neosin, Crangitin, Aminosäuren) gefunden¹; die Hautdrüsen sollen ein giftiges Sekret absondern.

Bei der Trichinosis² handelt es sich um eine ganze Reihe von Giftfaktoren: Lokal reizend wirkende flüchtige Säuren, Muskelstarre bewirkende Verbindungen, die vielleicht der Purinreihe angehören, curare-ähnlich wirkende motorisch lähmende Stoffe, die wahrscheinlich Guanidinderivate (Abbaustoffe von Basen des Muskelextrakts) sind, ferner ein Capillargift, temperatursteigernde Substanzen (Purinbasen?). Die Trichinen produzieren offenbar kein spezifisches Gift, sondern es werden die Symptome der Trichinosis nur durch die Zerfallsprodukte der zerstörten Muskeln, sowie durch den Stoffwechsel der Trichinen bewirkt.

Bei andern Krankheiten erregenden Würmern sind vereinzelt basische Stoffe gefunden worden; so ist die Ascariasis durch den Spulwurm (*Ascaris lumbricoides*) bedingt sowohl von sepsinähnlich, wie atropin- und curareartig wirkenden Basen, von Fäulnisprodukten abgestorbener Individuen, daneben von ungesättigten Fettsäuren.³ Shimamura⁴ erhielt bei Anwendung des gereinigten Ascaridengifts Shock-artige Symptome (Meerschweinchen, Pferde), die sehr an jene durch Histamin erzeugten erinnerten. Pferde konnten an die 300fach tödliche Dosis gewöhnt werden. Extrakte von Schweineascariden beschleunigen und tonisieren nach Herrick und Emery⁵ die Kontraktionen von Darm und Uterus. Sie wirken auch hämolytisch.

Bei der Vergiftung durch Fischfleisch spielen auch Produkte des bakteriellen Stoffwechsels eine Rolle. Außerdem können aber Fische selbst Giftstoffe produzieren. Giftiges Blut enthalten Aale und Tunfische, giftige Geschlechtsprodukte die Barben, Hechte und Tetrodon. Letzterer, ein japanischer Seefisch, der dort Fugu genannt wird, enthält das wiederholt untersuchte Tetrodotoxin oder Fugutoxin⁶, das besonders im Frühjahr in den Ovarien gefunden wird.

Das Tetrodotoxin hat nach Tahara⁷ die Zusammensetzung $C_{16}H_{31}NO$; es ist eine neutrale Verbindung, die sich aber unter Abspaltung einer Base, Tetronin, hydrolysieren läßt. Hexonbasen entstehen nicht.⁸ Das Fugu-

1) O. Flößner u. Fr. Kutscher, Zeitschr. f. Biol. **82**. 302, 306 (1924).

2) F. Flury, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **73**. 164 (1913). — F. Flury und H. Groll, ebd. **73**. 214 (1913).

3) F. Flury, ebd. **67**. 275 (1912).

4) T. Shimamura, Trans. 6. Congr. far Eastern Assoc. trop. Medic. **1925**, S. 337. — Chem. Zentralbl. **1928**, II. 2168.

5) C. A. Herrick u. F. E. Emery, Journ. Pharm. and exp. Therap. **35**. 129 (1929).

6) D. Takahashi u. Y. Inoko, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **26**. 401 (1890).

7) Y. Tahara, Biochem. Zeitschr. **30**. 255 (1911).

8) Es handelt sich also nicht um eine protaminartige Substanz. Nach F. Ishiwaru,

gift wirkt vornehmlich zentral und zwar lähmend auf Atem- und Gefäßzentrum, daneben auch curareartig. Die letale Dosis beträgt 4 mg pro kg Kaninchen. Nach Katagi¹ ist es bereits in Konzentrationen von 0,00005 % wirksam. Bei höheren Dosen sind unter den vielen Alkaloiden und Analeptika, die geprüft wurden², nur Caffein, Campher und Strophanthin antagonistisch wirksam.

Näher untersucht sind die nichtspezifischen Protamine (s. S. 158). Neue basische Verbindungen, von denen nicht immer erkannt wird, ob sie zusammengesetzter Art sind, werden von Zeit zu Zeit beschrieben. So fanden E. Berlin u. F. Kutscher³ in Embryonen des Dornhaies (*Acanthias vulgaris*) neben schon bekannten verbreiteten Basen⁴, das Acanthin, $C_{15}H_{22}N_4O_4$, in einer Ausbeute von 1%. Nadeln, leicht löslich in heißem Wasser, Alkohol und Äther, schwer in kaltem Wasser. Reagiert neutral gegen Lackmus. Es fand sich im Filtrat des Phosphorwolframsäure-Niederschlags. Gibt die Millon'sche und die Tryptophanreaktion.

2. Übergang zu den „Ptomainen“ — „Ptomaine“

Wenn wir nun nicht-aufgeklärte Extraktivstoffe von Seetieren nennen, nähern wir uns dem Ptomainbegriff. Die pharmakologische Wirksamkeit braucht für eine solche Einordnung nicht ausschlaggebend zu sein, da ja der Ptomainbegriff seinen ursprünglichen Sinn verloren hat, verschiedene „Leichengifte“ als harmlose Fäulnisbasen erkannt wurden (s. S. 26) und man wohl richtig tut, wenn man diesen Begriff nur noch aufrecht erhält, um gewisse basische Extraktivstoffe, Fäulnisstoffe, aus abnormalem Harn isolierte Verbindungen und ähnliches zu vereinigen, bis eine genauere Kenntnis der betreffenden Substanzen ihre Zuordnung zu anderen Körperklassen ermöglicht.

Zu den in ihrer chemischen Natur erkannten einfacheren Basen gehört z. B. das schon S. 395 genannte Chinaldin, das Aldrich und Jones in der Analdrüse des Stinktieres nachwiesen. Aldrich⁵ fand ferner Butylmerkaptan, C_4H_7SH , das den Träger des durchdringenden Geruchs

Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **103**. 209 (1924), soll das Gift überhaupt kein Eiweißkörper oder Alkaloid sein. Es soll die sympathischen und parasymphatischen Fasern des vegetativen Systems lähmen. In Japan werde es bei Gelenkrheumatismus und Neuralgien erfolgreich angewendet.

1) R. Katagi, Okayama-Igakkai-Zasshi **39**. 1869 (1927).

2) s. a. T. Imahasi, ebd. **40**. 2464 (1928). — Ferner K. Iwakawa u. S. Kimura, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **93**. 305 (1922). — S. Kimura, Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **45**. 575 (1928).

3) E. Berlin u. F. Kutscher, Zeitschr. f. Biolog. **81**. 87 (1924).

4) Arginin, Cholin, Betain.

5) T. B. Aldrich, Journ. exp. Med. **1**. Nr. 2 (1896).

darstellt. Es soll Bewußtlosigkeit, Temperaturherabsetzung, Pulsverlangsamung und allgemeine Lähmung des Zentralnervensystems bewirken.

Zu unaufgeklärten Extraktivstoffen von Seetieren wäre zu zählen, das kürzlich von Morizawa¹ angegebene Oktopin, $C_9H_{18}N_4O_4$, das in der Arginin-Fraktion gefunden wurde, vom Arginin aber als ganz verschieden angegeben wird. Bei der Extraktion von 50 kg Oktopoden-Muskeln wurden die folgenden Basen erhalten: Guanin, Adenin, Hypoxanthin, Xanthin, Histidin, Guanidin, Oktopin, Cytosin, Carnitin, Betain, Taurin, Kreatinin, d-Alanin.

Oktopin gibt ein in langen Nadeln kristallisierendes Pikrat, F. 225°. Die freie Base reagiert stark alkalisch. Die Lösung des Chlorhydrats dreht stark nach rechts.

Größeres Interesse könnten jene stickstoffhaltigen Verbindungen beanspruchen, die man im Leberfett von Fischen (Lebertran) auffand, da dieses sich besonders reich an den Vitaminen A und D erwies. Indessen sind diese Verbindungen in den neueren Untersuchungen des Lebertrans nicht wieder gefunden worden und man hat alle Ursache, in den genannten Vitaminen überhaupt keine Amine, sondern stickstofffreie Lipaide zu sehen, seitdem das Vitamin D als umgewandeltes Ergosterin erkannt wurde und das Vitamin A hartnäckig in die nächste Beziehung zu den Carotinen gebracht wird.

Die stickstoffhaltigen Stoffe des Lebertrans² waren die Morrhua-säure, $C_9H_{18}NO_2$, das Morrhuin, $C_{19}H_{27}N_8$, und das Aselin, $C_{25}H_{32}N_4$. Diese Verbindungen waren seinerzeit als „Ptomaine“ aufgefaßt worden. Da sie durch einen Destillationsprozeß getrennt und dann isoliert wurden, kann es sich um Zersetzungs- oder Kondensationsprodukte handeln und dies von Stoffen, die im frischen Lebertran nicht vorhanden sein dürften. Früher wurden eben nicht die frischen Dorschlebern gleich ihres Fetts beraubt, sondern erst faulen gelassen, wodurch dann tatsächlich „Ptomaine“ in den Tran gelangen konnten.

Unter den aus Extrakten von Meertieren gewonnenen Basen seien noch genannt das Crangitin, $C_{13}H_{20}N_2O_4$, und das Crangonin, $C_{13}H_{26}N_2O_3$, die Kutscher und Ackermann³ aus Krabbenextrakt isolierten. Ihrer Zusammensetzung nach dürften sie den als Betainogene bezeichneten Basen (s. S. 78) nahestehen.

Die Identifizierung solcher Basen scheint auch heute trotz wesentlich verbesserter Methodik nicht immer leicht zu sein. So ist das

1) K. Morizawa, Acta scholae med. Kioto 9. 285 (1927). — Chem. Zentralbl. 1928, II. 2479.

2) A. Gautier u. L. Mourgues, Compt. rend. de l'acad. 107. 110, 626 (1888).

3) F. Kutscher u. D. Ackermann, Zeitschr. f. Unters. Nahr. u. Genußm. 14. 687 (1907).

Aktinin (s. S. 238) nach neueren Angaben¹ nicht mit Stachydrin, sondern mit γ -Butyrobetain identisch.

Eine gute Übersicht über die analysierten, ihrem Chemismus nach aber unerkant gebliebenen Amine aus Muskelextrakten, pathologischen Harnen, Fäulnisprodukten, Bakterien gibt M. Guggenheim², die Amine mit steigenden Zahlen der Bruttoformel anführend.

In den letzten Jahren sind von eigenartigen Harnbasen 2 weitere Vertreter beschrieben worden, nämlich: Julin³, $C_{15}H_{33}N_3O_4$, so wurde eine Base genannt, die aus dem Harn an fortgeschrittener Tuberkulose Erkrankter über das Platin-, Palladium- und Goldsalz gewonnen wurde. Daneben wurde Methylguanidin gefunden.

Eine N-Methyl-pyrrolidinoxycarbonsäure könnte nach Eppinger⁴ das Melanogen im Falle einer an Melanosarkom leidenden Frau sein. Die Verbindung der Zusammensetzung $C_6H_{12}N_2SO_4$ (?) wurde als Ätherschwefelsäure eines Amids des gedachten Pyrrolidinderivats⁵ aus dem Harn isoliert. Daneben war noch eine zweite, offenbar genetisch verwandte Verbindung vorhanden. Tryptophanzufuhr steigerte die Ausscheidung des Melanogens auf das Dreifache, während Tyrosin und Phenylalanin sie ganz unbeeinflusst ließ. Es wurde daraus geschlossen, daß der Organismus bei Melanurie den Benzolring, nicht aber den Pyrrolring des Tryptophans zu zerstören vermag.

3. Vitamine

Die Bezeichnung Vitamine stammt von C. Funk (1912), der damit der Überzeugung Ausdruck gab, daß diejenigen Substanzen, deren Fehlen in der Nahrung zu Ausfallerscheinungen und Krankheiten wie Beri-Beri, Rachitis, Skorbut, Pellagra führe, basischer Natur sein dürften. Seine eigenen Bemühungen, diese Amine nach den Methoden der Isolierung von Basen aus pflanzlichem oder tierischem Ausgangsmaterial zu gewinnen, brachten aber keine Erfolge, ebensowenig jene seiner Nachahmer. Es zeigte sich vielmehr, daß eines der postulierten Vitamine, das man als Vitamin A bezeichnete, lipoiden Charakter trage. Später erkannte man, daß dieses sogenannte Antirachitin aus 2 lipoiden Vitaminen zusammengesetzt sein müsse. Der eigentliche Rachitis-heilende akzessorische Nahrungsstoff wurde dann Vitamin D genannt und als das durch ultraviolette Strahlen umgewandelte Ergosterin erkannt. Das einzige bisher sicher in seiner stofflichen Natur ermittelte Vitamin ist somit kein Amin,

1) D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **86**. 187 (1927).

2) M. Guggenheim, Abderhaldens Biol. Arbeitsmeth. I. 7. 477 (1923).

3) H. Reinwein, Dtsch. Arch. f. klin. Mediz. **144**. 37 (1924).

4) H. Eppinger, Biochem. Zeitschr. **28**. 181 (1910).

5) Eine N-Methyl-pyrrolidinoxycarbonsäure ist die S. 237 beschriebene Oxyhygrinsäure.

überhaupt nicht stickstoffhaltig. Das das Antirachitin begleitende Vitamin behielt die ursprüngliche Bezeichnung Vitamin A. Es wird auch als antixerophthalmisches Vitamin bezeichnet, weil sein Fehlen neben Wachstumstillstand und verminderter Resistenz bei jungen, wachsenden Versuchstieren insbesondere die als Xerophthalmie bekannte Augenerkrankung erscheinen läßt. Auch dieses Vitamin hat aller Wahrscheinlichkeit nach nichts mit Aminen oder alkaloidähnlichen Stoffen zu tun; die Erforschung seiner chemischen Natur ist im Augenblicke soweit gelangt, daß man dieses Vitamin mit gewissen Carotinen für identisch oder nahe verwandt hält. Damit wäre auch das Vitamin A ein stickstofffreies Lipoid (H. v. Euler, P. Karrer u. a.).¹ Anders steht es mit den übrigen Vitaminen, die man als wasserlösliche bezeichnete, den Vitaminen B und C. Wahrscheinlich handelt es sich, wie wohl auch beim Vitamin A, nicht um einen stets gleichen Nahrungsfaktor, sondern um mehrere ähnliche oder mit einander vergesellschaftete Ergänzungsstoffe; letzteres ist wenigstens für das Vitamin B nachgewiesen, das jetzt in die Vitamine B₁, B₂, B₃ zerlegt wurde.² Vitamin B₁ ist derjenige Ergänzungsstoff, von dem die Vitaminforschung ausging, der in der Reiskleie vorkommende antineuritische Faktor, das Antineuritin, dessen Fehlen bei den auf die Reismahrung angewiesenen Völkern zur Beri-Beri, im Tierversuch (Hühner, Tauben) zur Polyneuritis gallinarum führt.

Wir besprechen nun im folgenden die Bestrebungen, diese lebenswichtigen und allgemein verbreiteten, für Amine gehaltenen Stoffe, zu isolieren.

Vitamin B. Über die vermeintliche Rolle des Cholins oder verwandter parasymphathischer Reizstoffe für die Antineuritin-Frage s. S. 62.³ Über das Abderhalden-Schaumann-Amin, Aschamin, s. S. 66. Über den Zusammenhang zwischen der Auffindung der Nicotinsäure und dem Suchen nach dem Vitamin B s. S. 246. Über das 2,6-Dioxychinolin, das Sahashi aus Rohoryzanin (bzw. dessen Hydrolysenprodukt, der β -Säure) gewann, s. S. 396.

Sahashi⁴ hat dann mit Dioxychinolin und Imidazolderivaten ohne eindeutige Resultate weiter experimentiert. Einige Zeit schien es, als ob in der von Jansen und Donath⁵ gewonnenen kristallisierenden

1) Nach T. Shimizu, Brit. Pat. 306. 881 (1929), kristallisiert Vitamin A in feinen Nadeln, F. 187°, und hat die Zusammensetzung $C_{27}H_{44}O_2 \cdot H_2O$.

2) B₂ oder Vitamin G wird auch als Vitamin PP bezeichnet (Pellagra-preventiv), antidermatitischer Faktor. Vitamin F ist identisch mit Vitamin B₁. Vitamin E s. S. 813.

3) Wie S. Mori, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 106. 320 (1925), nachwies, wird die parasymphathisch reizende Substanz des Orypan-Präparates beim Erhitzen auf 130—175° nicht zerstört. Sie kann daher mit dem Vitamin, das dabei zugrunde geht, nicht identisch sein.

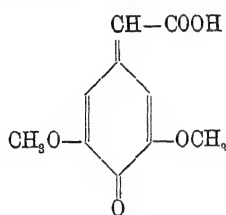
4) Y. Sahashi, Ref. Chem. Zentralbl. 1930, II. 939.

5) B. C. P. Jansen u. C. Donath, Mediz. Klin. 1927, S. 1635. — Ähnliche Versuche,

Substanz das reine Vitamin B erhalten worden sei. Die Verbindung sollte der Formel $C_6H_{10}NO_2$ entsprechen und den Stickstoff in einem Imidazol- oder Pyridinring enthalten. Wie bei vielen Hormonen, wurde auch hier an eine dem Histamin nahestehende Substanz gedacht.

Skarzynska-Gutowska¹ hat dann die Polyneuritis der Tauben wieder mit den Cholinderivaten in Beziehung gebracht. Cholin bzw. Acetylcholin konnte zwar Ausfallerscheinungen nicht verhindern, doch traten die nervösen Störungen nicht auf, so daß die Armut an parasympathischen Stoffen im geschälten Reis doch für einen Teil der Symptome der Beri-Beri in Frage kommen könnte.

Das vielumstrittene „Bios“ von Wildiers ist vielfach mit den Vitaminen in Beziehung gebracht worden. Eddy, Kerr und Williams² isolierten eine bei 223° schmelzende Substanz von den Eigenschaften des Bios aus autolyseierter Hefe. Sie entsprach der Formel $C_5H_{11}NO_3$ und wurde zum Prolin in Beziehung gebracht. Sie war aber nicht antineuritisch wirksam. Nach Narayanan³ ist Bios auch nicht mit Vitamin B₂ identisch. Suzuki und Mitarbeiter⁴ haben aus dem Roh-Bios durch Alkalihydrolyse eine stickstofffreie Substanz, die sie γ -Säure



γ -Säure, $C_{10}H_{10}O_5$

nannten und der sie nebenstehende Konstitution zusprechen, erhalten. Diese γ -Säure kann leicht in Gallussäure-Derivate übergeführt werden. F. 187 bis 189°.

Mitunter ist schon angegeben worden, daß das Vitamin B überhaupt kein Amin sei. Diese Behauptung ist wohl eine mißverständene Interpretation der Angabe, daß das Vitamin keine Amino-

die zu vielleicht identischen Produkten führten, wurden noch mehrfach beschrieben. Siehe A. Mukherji, Ind. Med. Gaz. 1929, S. 443. — R. R. Williams, R. E. Waterman, S. Gurin u. R. R. Roehm, Journ. Biol. Chem. 87. 559, 581 (1930), erhielten die Substanz nach der Methode von Jansen und Donath zwar nicht kristallisiert, doch war ihr Präparat doppelt so stark wirksam, wie das kristallisierte. — Ein identisches Präparat mit jenem von Jansen und Donath erhielten vielleicht H. W. Kinnersley u. R. A. Peters, Biochem. Journ. 22. 419 (1928). Auch B. C. Guha und J. C. Drummond erhielten einen in minimalsten Mengen wirksamen Körper (0,005 mg täglich als kurative Dosis für die Ratte) aus Weizenkeimlingen [Biochem. Journ. 23. 880 (1929)]. Der aktive Faktor wurde hier aber im Filtrat der Fällung mit Pikrolonsäure gefunden, während Jansen und Donath, vom Reishäutchen ausgehend, ihre kristallisierende Substanz im Pikrolonsäure-Niederschlag fanden. Jansen hat später Verbesserungen seines Verfahrens zur Isolierung des Antiberiberi-Vitamins beschrieben [Rec. trav. chim. Pays-Bas, 48. 984 (1929)]. — Ein kristallisiertes Vitamin B hatten auch H. H. M. Bowman u. M. A. Yee, Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 31. 843. (1925), angegeben, aus der Mungbohne gewonnen zu haben.

1) M. Skarzynska-Gutowska, Compt. rend. Soc. Biol. 98. 1045 (1928).

2) W. H. Eddy, R. W. Kerr u. R. R. Williams, Journ. Amer. Chem. Soc. 46. 2846 (1926).

3) B. T. Narayanan, Biochem. Journ. 24. 6 (1930).

4) B. Suzuki u. Y. Hamamura, Proc. Imp. Acad. Tokyo 3. 521 (1927).

Gruppe (NH_2 —) enthält, da man das für das Vitamin gehaltene Präparat nicht mit salpetriger Säure unter Stickstoff-Entwicklung reagieren sah.

Von den älteren Arbeiten, die bestimmte chemische Angaben über die Natur des beri-beri-heilenden Stoffes brachten, seien erwähnt: C. Funk gab der, aus mit salzsäurehaltigem Alkohol gewonnenem Extrakte von Reiskleie, isolierten Base erst die Formel $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$, dann $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$. Sie kristallisierte und schmolz bei 233° (wie Nicotinsäure). Sie wurde als Pyrimidinderivat angesehen. Im gleichen Jahre erschienen die Arbeiten von Suzuki über Oryzanin (1912).

Funk studierte dann die vitamine Wirkung verschiedener Pyrimidinderivate, des Allantoins, der Nucleinsäuren und glaubte vitaminartige Effekte beobachtet zu haben, wenn auch keine dauernden Heilungen zu erzielen waren. Später gewann Funk aus Hefe Verbindungen, denen er folgende Zusammensetzung zuwies: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_9$ bzw. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_9$, $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7$ oder $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9$ und schließlich die als Nicotinsäure erkannte Verbindung $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$.

Die aus Reisschalen gewonnenen Präparate konnten aufgeteilt werden in eine Verbindung der Formel $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9$, F. 233° , und in Nicotinsäure, die bereits Suzuki (s. oben) in Reiskleie nachgewiesen hatte. Zunächst wurde nur für die Nicotinsäure und die Verbindung C_{29} ... zugegeben, daß sie keine antineuritische Wirkung hätten. Später mußten aber Drummond und Funk (1914) einsehen, daß die Isolierung irgendwelcher chemisch definierbarer Verbindung von kurativem Werte gegen Beri-Beri aus Reisschalen nicht gelungen sei. Sie fanden in der Basenfällung nur Cholin, Nicotinsäure, Betain, Adenin, Guanin, vielleicht auch Guanidin.

Nicht glücklicher waren andere Forscher, die ebenfalls wirksame Präparate in Händen hatten, die aber ebenfalls die Erfahrung machen mußten, daß sich deren Wirksamkeit in dem Maße verringerte, als man die einzelnen Komponenten zu trennen suchte, so daß die schließlich als einheitlich angesehenen Verbindungen ohne Wirkung sich erwiesen.

Aus Hefe gewannen Edie und Simpson (1912) das Torulin, eine „antineuritische Base“, der sie die Zusammensetzung $\text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$ zusprachen. Kein bestimmtes Resultat gaben die Isolierungsversuche von Myers und Voegtlin (1920), A. Seidell (1921), S. Fränkel (1920, 1922). Von Hofmeister und Tanaka¹ wurden dann nochmals große Mengen Reiskleie auf alkaloidische Bestandteile untersucht und zwar nach der Kaliumwismutjodid-Methode, in der Hoffnung, so die Adsorption der wirksamen Substanz an gewisse Niederschläge umgehen zu können. Sie erhielten in dem, was man die Betainfraktion nennen kann, eine

1) Fr. Hofmeister u. M. Tanaka, Biochem. Zeitschr. **103**. 218 (1920).

Verbindung, die sie als Oridin bezeichneten und die als isomer mit dem gewöhnlichen Betain und Valin, $C_5H_{11}NO_3$, erkannt wurde. Die Verbindung gab auch die Pyridin- und Pyrrolreaktion. Sie ist aber meiner Ansicht nach keineswegs eine neue einheitliche Substanz, vielmehr offenbar ein Gemisch der drei verbreitetsten Betaine Glykokoll-Betain, Trigonellin und Stachydrin, mit vorwiegendem gewöhnlichen (Glykokoll-)Betain. Hofmeister vermutete im Oridin ein Dioxypyridin. Das Rohprodukt verlor übrigens auch hier bei der Überführung in analysenreine Substanz seine heilende Wirkung. Dafür wurde eine recht erzwungene Erklärung gesucht unter Hinweis auf die Behauptung von Williams (1916), daß von ihm geprüfte Oxypyridine ausgesprochene Heilwirkungen an polyneuritischen Tauben zeigten, wenn sie frisch hergestellt worden waren, daß sie aber nach mehrtägigem Stehen oder nach dem Erhitzen diese Fähigkeit verloren. Williams hat später diese Theorie der kurativen Wirkung durch Isomerisation weiter verfochten und einige Zeit in der Betainstruktur das Wesentliche der Vitaminwirkung sehen wollen.

Da die Betaine nach den gebräuchlichen Methoden der Trennung und Isolierung der Basen in der letzten Fraktion zurückbleiben, kamen sie wiederholt in den Verdacht, die Träger der antineuritischen Heilwirkung zu sein, da sich diese mehr oder minder ausgeprägt bis in die letzten Basenfraktionen erhielt. Wie unten noch gezeigt werden wird, ist Funk auf der Suche nach dem Vitamin C auf das Betain Stachydrin gestoßen, ohne es gleich zu erkennen.

Vorübergehende Heilerfolge hat man übrigens mit vielen basischen Stoffen, verbreiteten und spezifischen Alkaloiden gesehen. So hat Miß Cooper bei Verwendung von Chinin und Cinchonin solche antineuritische Wirkungen beschrieben, die aber offenbar auf Verunreinigungen zurückzuführen waren, da sie verschwanden, wenn die Präparate längere Zeit auf 125° erhitzt wurden.

Unter den Alkaloiden scheint noch am besten das sekretionsanregende parasymphatisch reizende Pilocarpin zu wirken, doch ist auch seine Wirkung wie jene des Thyroxins oder getrockneter Schilddrüsen nie so unmittelbar, wie die der Vitaminpräparate (R. A. Dutcher 1919). C. Voegtlin und C. N. Myers haben (1919) Sekretin und Vitamin B wegen der ähnlichen Effekte für vielleicht identisch befunden. Dagegen haben sich aber Anrep und Drummond (1921) sowie Cowgill (1922) geäußert.

Da man auf analytischem Wege immer wieder zu Mißerfolgen kam, wurden daneben die verschiedensten synthetischen und natürlichen Produkte auf ihre antineuritische Wirkung geprüft. Wir erwähnten schon Pyrimidin- und Pyridinbasen, Oxychinoline, biogene Amine, Betaine,

höhere Alkaloide. So haben sich in einer späteren Untersuchung¹ auch Indoline als unfähig erwiesen bei Tauben Polyneuritis zu verhüten oder abzuheilen.

Wie man aus den obigen Ausführungen entnehmen wird, ist es tatsächlich, trotzdem man fast nur stickstoffhaltige Substanzen als vermutliches Vitamin B fand und fast nur mit solchen experimentierte noch nicht sichergestellt, ob das Vitamin B eine basische Verbindung sei.

Von den übrigen Vitaminen, B₂, B₃, E ist kaum etwas über die chemische Natur auch nur geäußert worden. Vitamin E soll auch ein Lipoid sein, wie Vitamin A und D.

Vitamin C

Da der Zitronensaft als wirksamstes Mittel gegen den Skorbut des Menschen schon lange bekannt war, untersuchte Funk² auch diesen auf Basen von skorbutheilender Wirkung. Er glaubte, bei der üblichen Fraktionierung „einige neue stickstoffhaltige Substanzen“ nachgewiesen zu haben. Er konnte aber selbst bei Anwendung von 400 Litern Zitronensaft nur Spuren der Verbindungen erhalten. Eine dieser Substanzen soll der Formel $C_6H_7N_5O_2$ entsprechen und ein Purinderivat sein, obwohl es keine der für diese Substanzen charakteristischen Reaktionen lieferte. In der sogenannten Pyrimidinfraktion wird eine Verbindung der Formel $C_9H_{18}N_2O_6$ angegeben. Für die Einheitlichkeit dieser Substanzen spricht aber keinerlei Umstand. Schließlich will Funk in der letzten Fraktion eine Verbindung erhalten haben, die er für einheitlich ansah und der als Platinsalz die Formel $(C_8H_{15}NO_2)_2H_2PtCl_6$ zukommen sollte. Er sprach auch die Vermutung aus, daß es sich um das Piperidomethylessigsäurebetain handeln könne, das von v. Braun (1908) künstlich dargestellt worden war. Muß schon diese Annahme befremden, da eine solche Verbindung ohne jede Analogie im ganzen Pflanzenreiche wäre, so ist weiter zu sagen, daß die „Cholinfraktion“ des Zitronensafts, aus welcher diese Verbindung isoliert wurde, Stachydrin und Cholin enthält (Yoshimura und Trier 1912). Funk hat später selbst erkannt, daß diese vermutete Piperidoverbindung tatsächlich Stachydrin gewesen sei.³

Die späteren Untersuchungen haben nichts Bestimmtes über die Natur des Skorbut-verhütenden Vitamins gebracht.⁴ Nur von

1) R. A. Gortner, L. S. Palmer u. S. J. Dahl, Ref. Chem. Zentralbl. 1927, II. 1048.

2) C. Funk, Biochem. Journ. 7. 81 (1913). — Die Vitamine 1. Aufl. S. 79 (1914), 2. Aufl. S. 198 (1922).

3) Darauf hat der Verfasser aufmerksam gemacht. Siehe G. Trier, Die Naturwissenschaften 1916, S. 701. — Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. Abt. I. 7 S. 528. — Chemie d. Pflanzenstoffe 1924, S. 523.

4) Unter den Versuchen mit Vitamin C angereicherte Präparate zu erhalten seien genannt: S. S. Zilva, Biochem. Journ. 18. 633 (1924). — C. G. Daubney u. S. S. Zilva, ebd. 20. 1055 (1926). — E. Hoyle u. S. S. Zilva, ebd. 21. 1121 (1927). — C. Funk,

Agopian¹ wurde in einem Patent behauptet, daß ein chemisch reines Vitamin C aus Kohl erhalten worden sei, das ein stickstofffreies, kristallisierendes Brenzcatechinderivat vom Schmelzpunkt ca. 47° darstelle. Zur Anreicherung an Vitamin C scheinen Alkaloidfällungsmittel tatsächlich entbehrlich zu sein.

4. Neue Aminosäuren

Bei den vielfachen Beziehungen zwischen den Aminosäuren der Eiweißstoffe und den einfachen wie komplizierten Aminen, Alkaloiden und spezifischen tierischen alkaloid- oder hormonartigen Basen ist die Auffindung neuer Aminosäuren, die vielleicht den Grundkörper spezifischer Alkaloide bilden könnten, stets von größerem Interesse.

Tatsächlich sind in den letzten Jahren mehrfach weitere Aminosäuren bei der Hydrolyse von Eiweißstoffen oder auch in freiem Zustand angetroffen worden (s. a. unter Nachträge). Sie erwiesen sich aber zum Teil als den schon bekannten Aminosäuren sehr nahestehend und können mitunter selbst als alkaloidartige Umwandlungsprodukte allgemein verbreiteter Proteinbausteine angesehen werden, so z. B. das Citrullin (s. d.), das offenbar nur ein eigenartig hydrolysiertes Arginin darstellt. Andere Aminosäuren gehören zwar dem Eiweißkomplex selbst an, erwiesen sich aber nur als Oxy-(Hydroxy-)Derivate der bereits bekannten, reichlicher auftretenden Aminosäuren. Solche Verbindungen sind besonders von S. B. Schryver beschrieben worden (Oxyaminobuttersäure, Oxyvalin, Oxylysin).

In seiner Konstitution ebenfalls aufgeklärt wurde das Methionin und zwar führte hier gerade die Vermutung, es könnte die Muttersubstanz einer schon bekannten Sulfonbase (Cheirolin) sein, auf die richtige Spur (s. unter Nachträge).

Die weiteren verschiedentlich angegebenen Aminosäuren sind in ihrer Konstitution nicht aufgeklärt worden und vorläufig ist auch deren Einheitlichkeit und Individualität zweifelhaft. Eine Aminosäure, die man auch zu den Oxyderivaten verbreiteter Eiweißbausteine zählen kann, ist die als Spaltungsprodukt von Proteinen noch nicht sicher gestellte 3, 4-Dioxy-phenylaminopropionsäure („Dopa“). Als Eiweißbaustein erkannt ist hingegen die β -Oxyglutaminsäure. Nicht mehr als Eiweißhydrolysenprodukte gelten die von Skraup² 1904 angegebenen Aminosäuren aus Casein: Oxyaminobernsteinsäure, Dioxydiaminokorksäure, Caseansäure, Caseinsäure, ebenso das sogenannte Oxytryptophan

U. S. P. 1745788 (1930). — H. L. Sipple u. C. G. King, Journ. Amer. Chem. Soc. 52. 420 (1930). — Diese Präparate wurden alle aus Zitronensaft gewonnen.

1) L. A. Agopian, Franz. Pat. 595537 (1925) — Chem. Zentralbl. 1929, I. 2556.

2) Zd. H. Skraup, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42. 274 (1904).

(s. S. 374). Schryver und Buston¹ suchten in Hydrolyseprodukten von Proteinen, nachdem sie als neue Oxyderivate Oxylysin, Oxyvalin und Oxyaminobuttersäure gefunden hatten, auch nach einem Oxy-leucin. Sie fanden nicht ein solches, dafür aber eine weitere Aminosäure der Formel $C_8H_{15}N_3O_3$, die Protoctin genannt wurde. Diese basische Aminosäure wurde im Protein aus Hafer und der Ricinusbohne nachgewiesen.

Weitere Oxyaminosäuren sind angegeben worden von Wohlgemuth², der im Lebernukleoprotein eine Oxyaminokorksäure, $C_8H_{15}NO_5$, und eine Oxydiaminosebacinsäure, $C_{10}H_{20}N_2O_5$, gefunden haben wollte. Ssadi-kow und Zelinsky³ vermuteten in einer bei der Hydrolyse von Gänsefedern erhaltenen Verbindung eine Diaminopimelinsäure.

Besser zu charakterisieren vermochten Gortner und Hoffmann⁴ eine vermutlich neue Aminosäure, die der Formel $C_4H_{11}NO_3$ entsprach, somit ein Serinhomologes sein könnte. Die Verbindung ist in kaltem Wasser schwer, in heißem Wasser leicht löslich, unlöslich in Alkohol. Schwach linksdrehend. Der Stickstoff liegt ausschließlich in der Aminoform vor. Die Verbindung wurde aus einem Prolamin, dem Teozein, erhalten, das aus den Samen von *Euchlaena Mexicana* gewonnen wurde.

Von E. Fischer und Abderhalden⁵ war 1904 eine Diaminotrioxydodecansäure der Formel $C_{12}H_{26}N_2O_5$ aus Casein gewonnen worden. Sie konnte nicht näher charakterisiert werden und 1916 bemerkte E. Fischer, daß die Verbindung wohl nicht einheitlicher Natur sein dürfte. Fränkel und Friedmann⁶ geben eine Diaminododecansäure an, die bei der tryptischen Caseinverdauung frei werde. Die Verbindung ist eine Dicarbonsäure der Formel $C_{12}H_{24}N_2O_4$, entspricht der entwässerten Verbindung von Fischer und Abderhalden oder der Caseinsäure von Skraup.

Eine Tricarbonsäure mit 4 Aminogruppen, $C_{19}H_{35}O \cdot (NH_2)_4 \cdot (COOH)_3$, die vorläufig als Tetratrisäure bezeichnet wurde, wurde unter den Verdauungsprodukten von Hämoglobin von Fränkel und Monasterio⁷ beschrieben. Von Ssadi-kow⁸ ist sogar eine Tetracarbonsäure, Tetramino-tetraoxy-tetracarbonsäure, angegeben worden, die bei der Hydrolyse des Sehnenkollagens mit Salzsäure auftrat. Kupfersalz: $C_{17}H_{28}N_4O_{12}Cu_2$.

1) S. B. Schryver und H. W. Buston, Proc. Royal Soc. **99**. 476. — **100**. 360 (1926). — **101**. 519 (1927).

2) J. Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**. 530 (1905).

3) W. S. Ssadi-kow u. N. D. Zelinsky, Biochem. Zeitschr. **147**. 30 (1924).

4) R. A. Gortner u. W. F. Hoffmann, Journ. Amer. Chem. Soc. **47**. 580 (1925).

5) E. Fischer u. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 540 (1904).

6) S. Fränkel u. M. Friedmann, Biochem. Zeitschr. **182**. 434 (1927).

7) S. Fränkel u. G. Monasterio, ebd. **213**. 65 (1929).

8) W. S. Ssadi-kow, Biochem. Zeitschr. **150**. 361 (1924). — Chem. Zentralbl. **1927** I. 471.

Während sporadisch als mehr oder weniger charakteristische Inhaltsstoffe am Stickstoff ganz oder teilweise methylierte Aminosäuren in der Natur auftreten, sind jene bei der Hydrolyse von Proteinen oder Proteiden freiwerdenden Aminosäuren bisher durchwegs als nichtmethylierte Amine erkannt worden. Man hat daher wohl alle Berechtigung, schon die Methylierung von Aminosäuren als einen zur Bildung spezifischer oder alkaloidartiger Inhaltsstoffe führenden Prozeß zu bezeichnen.

Auf das Vorhandensein von $N \cdot CH_3$ -Gruppen bei Aminosäuren und Proteinen ist auch besonders gefahndet worden. Anlaß bot z. B. die Beschreibung von Lysinisomeren (s. S. 91), die auf das eventuelle natürliche Vorkommen von N-Methylornithinen hinwies. Solche wurden aber nicht gefunden.¹ Emil Fischer hatte die schon genannte Diaminotrioxydodecansäure für eine methylierte Aminosäure angesehen. Die Säure bildete nämlich ein schwer lösliches Phosphorwolframat, was auf eine Diaminosäure schließen ließ. Die freie Säure reagierte aber nicht alkalisch, sondern sogar schwach sauer. Es wurde zuerst angenommen, daß eine Häufung von Hydroxylgruppen diesen Aminogruppen das Gegengewicht halte. Spätere Erfahrungen sprachen aber gegen eine solche Ansicht. Daher nahm E. Fischer an, daß es sich vielleicht um eine einfachere, vielleicht methylierte Aminosäure, oder ein Gemisch von solchen handle.

Daß Eiweißstoffe nach der Methode von Herzig und Meyer mit Jodwasserstoffsäure gekocht ($N \cdot CH_3$ -Bestimmung) kleine Mengen von Jodmethyl liefern, zeigten zuerst Skraup und Krause.² Für solche Bestimmungen müssen Eiweißstoffe von Fett und Lecithinen vollkommen befreit sein, da sonst aus dem Glycerin Isopropyljodid entsteht, das Methylgruppen vortäuschen könnte; ebenso liefern die Lecithinbasen Alkyl.

Auch in den von Lipoiden befreiten Proteinen hat J. H. Burn³ nach der Methode von Herzig und Meyer Methylgruppen gefunden. So gab Casein nach Hammarsten 0,97 %, Handelsgelatine 0,77 %. Daß aber diese Werte nicht auf Methylgruppen zu beziehen sind, konnte Burn zeigen, da auch die Aminosäuren selbst, wenigstens die einfacheren, unter den Bedingungen der Reaktion Alkyljodid lieferten.

Auf CH_3 berechnet fand Burn:

Glykokoll 0,34 bis 0,46 %	Leucin-Valin 0,68 bis 0,95 %
Alanin 0,4 „ 0,6 %	Histidin 0,03 %.

Kein Methyl lieferten Tyrosin und Tryptophan. Das Glykokoll zerfällt offenbar erst in CO_2 und $NH_2 CH_3$. Aber andererseits liefern

1) E. Fischer u. M. Bergmann, *Annal. d. Chem.* **398** 96 (1913).

2) Zd. H. Skraup u. E. Krause, *Monatsh. f. Chem.* **30**. 451 (1909).

3) J. H. Burn, *Biochem. Journ.* **8**. 154 (1914). — J. Herzig u. K. Landsteiner *Biochem. Zeitschr.* **61**. 458 (1914).

methylierte Aminosäuren nicht mehr, sondern weniger Jodalkyl, als ihrem N—CH₃-Gehalt entsprechen würde. So fand Burn für Sarkosin statt der berechneten 16,8 % nur 14,4 % und wir hatten seinerzeit auch für Betain und Betonicin zu niedrige Werte erhalten.

Ebensowenig wie N-methylierte Aminosäuren, sind im Eiweiß Pyridinabkömmlinge präformiert gefunden worden, obwohl auch dies wiederholt vermutet wurde (s. S. 18). Die Beziehungen zwischen Proteinen und Alkaloiden sind also etwas weniger einfacher Art. Den Schlüssel zum Verständnis dieser Beziehungen lieferte die Entdeckung der Aminosäuren der Pyrrolidin- und Indolgruppe am Anfang dieses Jahrhunderts und die Erkenntnis, daß diesen sehr nahestehende Methylderivate als Typen einfachster Alkaloidbildung aufzufassen sind.

Das Charakteristische der Alkaloidbildung scheint immer die Reaktionsfähigkeit dieser ursprünglich der Aminosäure angehörenden Aminogruppe zu sein. Decarboxylierungsvorgänge führen die Aminosäure in das Amin (biogene Amine) über, das bei komplizierterem, heterocyklischem Bau der Aminosäure, wie beim Paar Histidin-Histamin zu pharmakologisch und therapeutisch interessanten Verbindungen von alkaloidähnlichem Charakter führt. Methylierung der Aminogruppe führt zwar zu physiologisch indifferenten, aber in den physikalischen und analytischen Eigenschaften den höhermolekularen Alkaloiden ähnelnden Verbindungen, den Betainen. Eigenartige Kondensationsvorgänge endlich, vornehmlich mit Abbauprodukten der gleichen Aminosäuren¹, scheinen es zu sein, die zu den komplizierteren, immer mehr den einzelnen Pflanzenfamilien und Gattungen eigentümlichen Alkaloiden führen. Dies noch näher zu erläutern, wird Aufgabe des 1. Kapitels des allgemeinen Teils dieses Werkes sein. Da diese molekülerweiternden natürlichen Prozesse offenbar am ursprünglichen Aminostickstoff der Muttersubstanzen angreifen, haben wir seinerzeit eine in der Hauptsache wohl auch heute noch verteidigbare Definition der Alkaloide auf Grund ihrer voraussichtlichen Genese aufgestellt (s. 1. Aufl. S. 309), in welcher gesagt wurde, daß Alkaloide dadurch entstanden zu denken sind, daß durch synthetische Vorgänge die reaktionsfähigen Wasserstoffatome basischer Reste protoplasmatischer Substanzen so geschlossen werden, daß sie zur Wiederverwendung für die Neubildung des Plasmas ungeeignet gemacht werden.

5. Hormone

„Es herrscht über den Begriff Hormon zur Zeit große Verwirrung. Genau so wie die Bezeichnungen Fermente, Vitamine vielfach mißbraucht werden, so ist es üblich geworden, bei jeder Gelegenheit von Hormonwirkung zu sprechen.“ So äußerte sich Abderhalden als er in dem

1) Siehe die Ausführungen S. 347 u. 382.

Streite zum Schiedsrichter angerufen wurde, ob ein in einem andern Organ, wie z. B. in der Leber, gebildeter Reizstoff, der eine Wirkung an einem andern Organ, wie in dem konkreten Falle am Herzen entfaltet, als Herzhormon bezeichnet werden dürfe. Diese Ansicht vertrat der Entdecker jenes am Herzen wirksamen Leberstoffs, G. Zuelzer, während Rosin¹ an der älteren Definition festhielt, die er wie folgt formulierte: „Unter einem Hormon versteht man eine physiologisch wirksame Substanz, die in einem bestimmten Organ gebildet wird, um an den verschiedensten Organen, oft weit entfernt, ihre Wirkung auszuüben. Der Name der einzelnen Hormone entspricht diesem Ursprungsorgan. Das Nebennierenhormon, das Ovarialhormon, das Thyreoidea-hormon, das Hypophysenhormon usw. sind so zu ihrem Namen gekommen, gleichviel wo ihre Wirkung ansetzt. So ist auch das bekannte Zuelzersche Milzhormon, obwohl es die Peristaltik des Darmes erregt, nicht etwa als Peristaltikhormon zu bezeichnen.“ Auch Abderhalden ist der Ansicht, daß bei solchen fraglichen Hormonen erst der experimentelle Beweis, daß Hormone vorliegen, erbracht werden muß, dann aber diese Stoffe dem bisherigen Herkommen gemäß nach dem Gewebe zu bezeichnen sind, das sie hervorbringt.

Die Bezeichnung Hormon von *ορμῶν*, anspornen, wecken, erregen, wurde 1906 von dem englischen Physiologen E. W. Starling (1866–1927) geprägt, anläßlich eines Vortrags an der Naturforscherversammlung in Stuttgart. Starling hatte 1902 zusammen mit seinem Schwager W. Bayliss das Sekretin entdeckt. Im Jahre vorher hatte Takamine (s. S. 128) das Adrenalin aus dem Nebennierenmark isoliert. Es schien so eine neue Klasse von tierischen Substanzen aufgedeckt, die allmählich die verschiedensten Bezeichnungen erhielt. Da sie aber je nach ihrer Herkunft, ihren Eigenschaften, Funktionen, Zusammensetzungen differierten, ist es nicht zu verwundern, wenn sie schwer unter einen Hut zu bringen waren. Starling und Bayliss sprachen ursprünglich von chemischen Boten, daher man diese Substanzen oft Botenstoffe nennt, doch bürgerte sich mehr als jeder später aufgekommene Name die Bezeichnung Hormone ein.

Die klassischen Beispiele bilden jene Stoffe, die von den Drüsen an das Blut abgegeben werden. Daher wurden sie Produkte der inneren Sekretion oder auch zum Unterschied von den Sekreten Inkrete (Abderhalden) genannt.

Später sind vielfach noch andere Bezeichnungen vorgeschlagen worden; wie sehr aber der Name Hormone im Vordergrund blieb, kann man daraus ersehen, daß man ihn doch meist als Grundwort gelten ließ

1) G. Zuelzer, H. Rosin, E. Abderhalden, Deutsche med. Wochenschr. 1928, S. 1771.

(Parhormone von Gley, Wundhormone, Zellteilungshormone von Haberlandt). Neuerdings suchen Feldberg und Schilf¹ den Begriff der Gewebshormone einzuführen, wobei sie darunter Gewebsstoffe im Gegensatz zu innersekretorischen Stoffen verstehen. Der von ihnen besonders eingehend behandelte Gewebsstoff ist das Histamin. Es scheint tatsächlich Stoffe zu geben, die durch die Tätigkeit eines bestimmten Organs erst entstehen und dieses dann in besonderer Weise anregen. Diese Anschauung soll der Anfang einer „Gewebepharmakologie“ sein. Die genannten Autoren bemerken:

„Eine andere wesentliche Aufgabe scheint den Gewebsstoffen bei der Übertragung von Nervenregungen zuzukommen. Es handelt sich dabei um die Beobachtung, daß bei den Nervenregungs-Prozessen zunächst ein chemischer Stoff frei wird, der dann erst auf das Erfolgsorgan einwirkt.² Auf diese Weise schiebt sich zwischen Nerv und Erfolgsorgan eine chemische Substanz, die für die Wirkung der Nervenreizung verantwortlich ist. Hierher gehören die Untersuchungen von O. Löwi am Herzen, nach dessen Reizung der Vagus eine Vagus-Substanz, Reizung des Sympathikus eine Accelerans-Substanz in die Peripherie freimacht. Es handelt sich bei der Vagussubstanz möglicherweise um Acetylcholin.“ „Für andere Gewebsstoffe, z. B. die der Haut, lassen sich ähnliche Funktionen nachweisen. Wenn die Haut von außen gereizt wird, z. B. mechanisch durch Streichen mit einem spitzen Gegenstand, so geben die Zellen der Epidermis einen Hautgewebstoff ab (dieser soll Histamin sein), der dann an die Gefäße gelangt und sie erweitert. Der Dermographismus beruht auf dieser Reaktion.“³ (Feldberg und Schilf).

Erinnern wir uns daran, daß auch das Cholin als Hormon der Darmbewegung angesprochen wurde (s. S. 59), so sehen wir, daß eine ganze Reihe biogener Amine, also alkaloidartiger Stoffe bereits als Hormone, sei es als Produkte von Drüsen oder auch anderer Gewebe, gekennzeichnet wurde. Das klassische Hormon aber, das am Anfang der ganzen modernen Lehre von der inneren Sekretion steht, das erst die neuzeitlichen Begriffe der Systemgifte, der Unterscheidung des parasympathischen vom sympathischen Nervensystem schuf, das Adrenalin, ist seiner Anwendungsweise nach eher Alkaloid als Hormon. Denn jene typischen Inkrete, wie die der Geschlechtsdrüsen, der Schilddrüse usw.,

1) W. Feldberg und E. Schilf, Die Mediz. Welt **1930**, S. 1238. — Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin 1930.

2) „Früher galt jede Organkorrelation für nervös, heute werden sogar die nervösen Beziehungen als chemisch vermittelte betrachtet“, bemerkte A. Biedl in seinem bekannten Werke „Innere Sekretion“. Siehe 3. Aufl. 1916, S. 11.

3) Über die Rolle des Histamins oder verwandter Stoffe als „Hauthormone“ s. Th. Lewis, The Bloodvessels of the human skin and their responses. London. **1927**. — Deutsche Übersetzung von E. Schilf, Berlin 1928. — H. Kalk, Klin. Wochenschr. **1929**, S. 64.

sollen therapeutisch hauptsächlich dort verwendet werden, wo die betreffende Drüse in ihrer Funktion versagt. Man spricht dann von einer Substitutionstherapie. Auch bei der Nebenniere kann eine Substitutionstherapie erwünscht werden, so bei der sogenannten Addisonschen Krankheit. Das hier als Ersatz einspringende Hormon ist aber nicht oder doch weniger jenes des Nebennierenmarks, also das Adrenalin, als vielmehr das noch viel weniger bekannte Hormon der Rinde, das jetzt meist als Interrenin bezeichnet wird. Das Adrenalin hat seit vielen Jahren seine bei weitem wichtigste Anwendung als Gefäßmittel gefunden, gleich einigen andern, ähnlich gebauten alkaloidartigen, synthetischen Verbindungen, oder wie das natürliche Alkaloid Ephedrin. Adrenalin wird meist in der Lokalanästhesie zusammen mit den synthetischen Cocain-Ersatzmitteln gebraucht, also als alkaloidartiger Stoff mit alkaloidartigen oder an Stelle von natürlichen Alkaloiden.

Eine Abgrenzung des Hormon- vom Alkaloidbegriff ist also nicht gut möglich. Da sich bei den näher bekannten Hormonen einfache Beziehungen zum Eiweiß und dessen Aminosäuren ergaben, so erscheint die Bildung mancher Hormone der Bildung mancher Alkaloide aus Eiweißabbauprodukten analog. In den einfachsten Vertretern des Aminosäuren-Abbaus und -Umbaus, ebenso im Cholin und Acetylcholin gehen die Begriffe der biogenen Amine, der Hormone und der Alkaloide ineinander über.

Wir haben mit der Erwähnung der Wund- und Zellteilungshormone schon angedeutet, daß man auch von pflanzlichen Hormonen sprechen kann, denn diese Bezeichnungen sind von Pflanzenphysiologen geprägt worden. Auch Beziehungen zwischen Hormonen und den primär im Pflanzenreich gebildeten Vitaminen sind gefunden worden.

Zunächst wollen wir aber den etwas näher bekannten und dem Charakter der biogenen Amine entsprechenden Hormonen einige Aufmerksamkeit schenken, dann cursorisch alle Organstoffe, die als Hormone bezeichnet wurden, durchgehen, um zu prüfen, wieweit man auch bei den weniger gut bekannten „Inkreten“ und „Reizstoffen“ alkaloidartige oder doch wenigstens stickstoffhaltige annehmen darf.

Das Adrenalin, das in seiner chemischen Natur schon seit etwa einem Vierteljahrhundert bekannt ist, konnte ausführlich schon bei den Basen der aromatischen Reihe behandelt werden; es wurde auch unter den Spezialstoffen gewisser Tiere (Kröten) genannt (s. S. 801). Das seit 1906 auch synthetisch zugängliche Adrenalin hat das Naturprodukt nicht vom Markte vertrieben. Die Schlachthäuser von Chicago liefern sehr große Mengen von Nebennieren, aus denen sich das Adrenalin im Großbetriebe (Detroit) durch einfache Operationen gewinnen läßt, so daß im Laufe der Jahre mehrere Tausende von Kilogrammen

Adrenalin aus einigen Hunderten Millionen Nebennieren hergestellt worden sind.¹

Die Vermutung, daß das Adrenalin im Tierkörper aus dem Tyrosin gebildet wird, hat neuerdings an Wahrscheinlichkeit gewonnen, da Raper es gelang, Tyrosin durch eine Oxydase in Dioxyphenylalanin (Dopa) überzuführen, eine Verbindung, die bei Insekten gefunden wurde und als Ausgangsmaterial der Melaninbildung allgemein verbreitet zu sein scheint (Dopa-Reaktion nach B. Bloch).

Eigentümlicherweise ist der einzige weitere unter den spezifischen Stoffen der inneren Sekretion, dessen chemische Natur gänzlich aufgeklärt und der bald darauf auch synthetisiert wurde, das Thyroxin der Schilddrüse, ebenfalls dem Tyrosin sehr nahestehend. Thyroxin ist, wie schon S. 347 angedeutet wurde, eine Verbindung, die zwar aus 2 Anteilen besteht, die durch Verätherung miteinander verbunden sind, doch spricht die chemische Konstitution beider Teile dafür, daß sie dem Tyrosin der Eiweißstoffe entstammen. Die Ähnlichkeit der Bezeichnungen Thyroxin und Tyrosin ist eine zufällige und ungewollte. Sie rührt daher, daß der Entdecker des Thyroxins, Kendall, der ihm auch den Namen gab, die Verbindung für einen Abkömmling des Tryptophans hielt und zwar für eine Ox-indol-Verbindung aus der Schilddrüse (Thyreoidea).

Thyroxin

Eine Reihe noch nicht näher in ihrem Chemismus erkannter Hormone haben sich als eiweißartige Stoffe vom Charakter der Albumosen erwiesen, so das Insulin, das Sekretin, das Hormon der Nebenschilddrüsen, das oxytocische Prinzip des Hypophysenhinterlappens und wohl noch andere. Sehr wahrscheinlich hat auch das eigentliche Hormon der Schilddrüse den Eiweiß-Charakter mit diesen Hormonen gemein. Dieser Eiweißkörper ist aber durch seinen Jodgehalt besonders gekennzeichnet und hat der analytischen Forschung dadurch einen sichereren Anhalt für seine Verfolgung gegeben. Das kristallisierte Thyroxin ist offenbar nur eine „prosthetische Gruppe“ dieses Eiweißstoffs, der beim natürlichen Abbau wahrscheinlich auch größere und leichter lösliche Reste, als sie das Thyroxin darstellt, ins Blut abgibt, nachweislich aber auch als kleinstes Spaltungsprodukt das 3,5-Dijodtyrosin, das als Naturprodukt (Jodgorgosäure) schon 1896 von Drechsel² entdeckt worden war.

1) G. Barger, Vortrag auf der 90. Vers. deutsch. Naturforsch. Hamburg 1928. Die Naturwissenschaften 1928, S. 940. — Über die „Chemie der Inkrete“ siehe besonders M. Guggenheim in M. Hirsch's „Handbuch der inneren Sekretion“, Bd. 2, S. 36 (1927). — G. Barger, Die Chemie der Hormone, Ergebn. d. Physiol. 1927, S. 780.

2) E. Drechsel, Zeitschr. f. Biol. 33. 90 (1896).

Schon der berühmte Berner Chirurg Theodor Kocher, hatte auf Grund der günstigen Wirkung der Jodzufuhr bei strumösen Erkrankungen und bei Ausfallerscheinungen nach Entfernung der Schilddrüsen die Ansicht geäußert, daß das Jod ein wesentlicher Bestandteil der Schilddrüse sein dürfte. 1895 gelang es dann E. Baumann den Jodgehalt der Schilddrüse sicherzustellen. Durch Hydrolyse von Schilddrüsen mit verdünnter Schwefelsäure erhielten Baumann und Ross das Jodothyryn, eine 3,5—10 % Jod enthaltende Substanz, die nach Oswald ein partielles Umwandlungs- und Spaltungsprodukt des genuinen Schilddrüsensekrets darstellen sollte. Das Jodothyryn kam unter der Bezeichnung Thyreo-jodin in den Handel und diente als Ersatz der tierischen Schilddrüse in der Therapie. Das genuine Sekret ist ein Bestandteil des sogenannten Colloids der Drüsenzellen. Oswald bezeichnete das etwa 1 % Jod enthaltende spezifische Inkret der Schilddrüse als Jodthyreoglobulin.

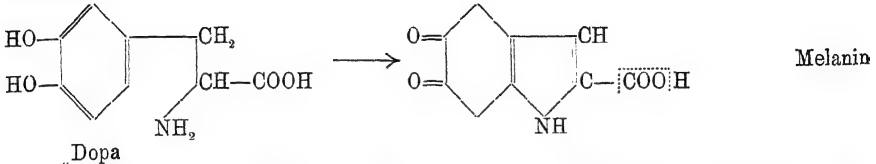
Die Entdeckung des Thyroxins durch E. C. Kendall geschah 1914 in der berühmten Mayo-Klinik zu Rochester. Die Veröffentlichung der Arbeiten geschah aber erst im Jahre 1919.¹ Kendall erhielt nach einem sehr umständlichen Darstellungsverfahren aus den mit 5 % iger Natronlauge hydrolysierten Schilddrüsen Thyroxin nur in einer Ausbeute, die etwa 2 % des Jodgehalts der Drüsen entsprach. Dennoch kam dieses natürliche Thyroxin in den Handel, kostete allerdings etwa 1000 bis 1400 Mark pro Gramm.

Thyroxin hat die Zusammensetzung $C_{15}H_{11}NO_4J_4$. Es kristallisiert in Rosetten und Bündeln von weißen Nadeln, welche bei 220° dunkel werden und bei 231—233° unter Jodentwicklung sich zersetzen. Es ist unlöslich in Wasser und den gewöhnlichen Lösungsmitteln, löslich in verdünnten Alkalien. Es enthält 65 % Jod.

Kendall hatte 4 Modifikationen des Thyroxins von verschiedenen Schmelzpunkten beschrieben. Kendall und Osterberg behaupteten, das Thyroxin auch synthetisch erhalten zu haben und damit dessen Konstitution als 4, 5, 6-Trihydro-4, 5, 6-trijod-2-oxy- β -indolpropionsäure sicherstellen zu können. Weder die Konstitutionsermittlung noch die Synthese sind aber beschrieben worden. Man hat den Angaben daher wenig Vertrauen entgegenbringen können. Immerhin ist verschiedentlich, unter anderem von einer größeren deutschen Fabrik, das Thyroxin auf Grund der Formel von Kendall zu synthetisieren versucht worden. Sehr zutreffend hat M. Guggenheim in seinen Büchern die „Biogenen Amine“ und der „Chemie der Inkrete“ (s. oben) Kendalls Angaben kritisiert und vor Haringtons Arbeiten festgestellt, daß kein Grund vorliege, im Thyroxin ein Derivat der Indolpropionsäure bzw. des Tryp-

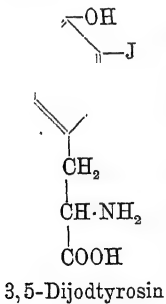
1) E. C. Kendall, Journ. Biol. Chem. **39**. 125 (1919). — E. C. Kendall u. A. E. Osterberg, ebd. **40**. 265 (1919). — s. a. E. C. Kendall, Thyroxine. New York 1929.

tophans zu erblicken. Thyroxin ist, wie schon bemerkt, kein Indol-¹ sondern ein Tyrosinderivat. Eigentümlicherweise hat sich aber im Verfolge des Studiums der Melaninbildung doch ein Zusammenhang zwischen Tyrosinderivaten und Oxy-Indolen ergeben. Raper hat nämlich das obengenannte Dioxyphenylalanin (Dopa) in vitro in das Orthochinin eines Dioxindols überführen können, das sich dann weiter zu Melanin kondensiert:



Da man den wirksamen Bestandteil der Schilddrüse als einen jodhaltigen Eiweißstoff erkannt hatte, ging man daran die Wirkung künstlich jodierter Proteine und jodierter cyclischer Aminosäuren zu studieren. So ist auch das Tryptophan von Neuberg und Popowsky² in Jodderivate übergeführt worden. Die aussichtsreichsten Kandidatinnen für die Muttersubstanz des Schilddrüsenhormons waren jene Aminosäuren, deren basische Abbauprodukte (Amine) sich von ausgesprochener pharmakologischer Wirkung erwiesen, also neben Tryptophan vor allem Histidin und Tyrosin. Die nach verschiedenen Methoden dargestellten Jodierungsprodukte dieser Aminosäuren zeigten sich aber nicht oder nur in unwesentlichen Teilfunktionen wirksam und die Frage nach der chemischen Natur des Schilddrüsenhormons blieb weiter offen.

Das jodierte Tyrosin hätte allerdings die größten Chancen haben sollen, war doch von Henze³ die Jodgorgosäure, die E. Drechsel 1896 unter den Spaltungsprodukten des Achsenskelettes der Weichkoralle (Gorgonia Cavolini) gefunden hatte, als 3, 5-Dijodtyrosin erkannt worden. Außer bei den Gorgoniden ist diese Verbindung auch bei der Hydrolyse des Spongins des Badeschwammes gefunden worden.⁴



Dieses Dijodtyrosin ist von Harington als ein Spaltungsprodukt des Thyroxins erkannt worden. Er konnte später⁵ 15% des Jodgehalts als Thyroxin und 7% als 3, 5-Dijodtyrosin bestimmen. Ob das Jod außerdem noch in einer wesentlich verschiedenen Form in der Schilddrüse vorliegt, ist nicht bekannt. Man kann aber keineswegs

1) C. St. Hicks, Journ. Chem. Soc. **127**. 771 (1925) hatte durch Aufnahme von Absorptionskurven feststellen zu können geglaubt, daß es sich im natürlichen Thyroxin des Handels um ein Indolderivat handeln dürfte.

2) C. Neuberg u. N. Popowsky, Biochem. Zeitschr. **2**. 357 (1906).

3) M. Henze, Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**. 64 (1907).

4) H. L. Wheeler u. L. B. Mendel, Journ. Biol. Chem. **7**. 1 (1909).

5) Ch. R. Harington u. S. St. Randall, Biochem. Journ. **23**. 373 (1929).

annehmen, daß vielleicht 78% des Jods in einer andern Bindungsweise vorkommen. Offenbar wird nur bei der Spaltung ein großer Teil des Thyroxins zerstört. Haringtons¹ Verdienst bestand zunächst darin, daß er durch Ersatz der Natronlauge durch Baryt zu weitaus besseren Ausbeuten an Thyroxin als Kendall gelangte. Erst die Gewinnung einer ausreichenden Menge des Ausgangsmaterials erlaubte die Feststellung der wirklichen chemischen Struktur.

Durch Änderung der Verfahren kommt man zu verschiedenen Ausbeuten der Spaltprodukte des jodierten Eiweißkomplexes. So erhielt Foster² aus Thyreoglobulin neben 16% des Jodgehalts Thyroxin, 33% Dijodtyrosin, woraus man schon schließen kann, daß mindestens 50% des Jods in der 3,5-Stellung an den Tyrosinrest gebunden ist. Bei den Alkalispaltungen werden Thyroxin und Dijodtyrosin stets als racemisierte, also optisch inaktive Verbindungen erhalten. Harington³ gelang es aber auf einem Umwege auch die optischen Isomeren zu gewinnen. Auch durch proteolytische Enzyme konnte die natürliche l-Form aus der Schilddrüse gewonnen werden.⁴ An Kaulquappen ist l-Thyroxin dreimal wirksamer als die d-Form; man kann daher annehmen, daß 3 Teile der jetzt im Handel befindlichen synthetischen Thyroxin-Präparate (wenigstens soweit es den Kaulquappen-Test betrifft) an Wirksamkeit 2 Teilen l-Thyroxin entsprechen.⁵

Auch das in den Albuminoiden der Meeresbewohner, im Gorgonin und Spongin, gebundene 3,5-Dijodtyrosin dürfte optisch aktiv sein und erst durch die Barytspaltung racemisiert werden. Es läßt sich durch Jodieren von l-Tyrosin in der aktiven Form gewinnen.⁶ Diese bildet Tyrosin-ähnliche Kristalle, F. 196—205°. Schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht in Alkalien und verdünnter Salzsäure. Reagiert sauer. Schwach rechtsdrehend. Die racemische Form kristallisiert in lanzett- oder wetzsteinförmigen Aggregaten und ist in Wasser noch wesentlich schwerer löslich.

Die Anreicherung des Jods in Meeresorganismen führte bekanntlich zu dessen Entdeckung durch Courtois 1811 in der Asche von Meeresalgen.⁷ Im Meerwasser ist Jod in einer Konzentration von 0,0002

1) Ch. R. Harington, *Biochem. Journ.* **20**. 293, 300 (1926).

2) G. L. Foster, *Journ. Biol. Chem.* **83**. 345 (1929).

3) Ch. R. Harington, *Biochem. Journ.* **22**. 1429 (1928).

4) Ch. R. Harington u. W. T. Salter, *Biochem. Journ.* **24**. 456 (1930).

5) Das natürliche Thyroxin des Handels war durch Alkalihydrolyse gewonnen, daher racemisiert und nicht wirksamer als das synthetische, sondern mit diesem nicht nur chemisch, sondern auch physikalisch und physiologisch vollkommen identisch.

6) H. L. Wheeler u. G. S. Jamieson, *Amer. Chem. Journ.* **33**. 365 (1905).

7) In welcher Form das organisch gebundene Jod der Meeresalgen auftritt, ist noch unbekannt. Von neuesten Arbeiten siehe H. Kylin, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **186**. 50 (1929). — **191**. 200 (1930). — G. Lunde u. K. Closs, *Biochem. Zeitschr.* **219**.

bis 0,001% vorhanden, was immerhin im Durchschnitt 6 mg pro Liter ausmacht.

Zur Bekämpfung des Kropfes wurde schon seit vielen Jahrhunderten die Kohle oder Asche von Meeresalgen und des Badeschwammes verwendet. Wenige Jahre nach der Entdeckung des Jods wurde der Jodgehalt dieser Aschen mit ihrer kropfheilenden Wirkung in Zusammenhang gebracht. Coindet in Genf wagte dann 1820 den weiteren Schritt, das Jod als solches gegen den Kropf zu empfehlen.

Versuche von Strause und Voegtlin¹ mit aktivem Dijodtyrosin am Hund ließen keine Schilddrüsenwirkung erkennen, weder in bezug auf den Stoffwechsel, Blutdruck, noch bei Myxödem, Kropf, Kretinismus. Später sind die Versuche zur Feststellung der physiologischen Eigenschaften genauer nachgeprüft worden und man hat mehr quantitative als qualitative Unterschiede festgestellt. Auf die Entwicklung von Kaulquappen wirkt Dijod-l-Tyrosin qualitativ in der gleichen Art wie Thyroxin, aber 200—500 mal geringer und die d-Form noch wesentlich schwächer und langsamer.² Romeis und Zwehl³ haben dann auch am Säugetier (Maus) stoffwechselbeschleunigende Effekte gesehen, auch eine Schutzwirkung gegen Acetonitril (Reid-Hunt-Test) wenigstens beim Weibchen, doch sind auch diese Wirkungen weit geringer als jene des Thyroxins. Die im Handel erschienenen Präparate der Jodgorgosäure (Jodoglobin, Jodgorgon) wurden auch fast nur für die Indikationen anderer organischer und anorganischer Jodpräparate empfohlen, also gegen die Erscheinungen der tertiären Syphilis, Skrofulose, Struma, Arteriosklerose usw.

Kaninchen scheiden 60% des eingenommenen Dijodtyrosins unverändert aus, 18% als 3,5-Dijod-4-oxy-phenylmilchsäure.⁴

Harington war in seinen Untersuchungen von den Ansichten Kendalls ausgegangen. Als aber eine synthetische Verbindung, die der Kendallschen Formulierung des Thyroxins nahestand, sich physiologisch unwirksam erwies⁵, hielt er sich nur an das Naturprodukt. Durch Schütteln einer alkalischen Thyroxinlösung mit Wasserstoff und Palladium wurde das

198 (1930). — Bei Meeresfischen ist ein Teil des Jods an Lipide, ein anderer an Eiweiß gebunden nach G. Lunde u. K. Closs, *Chem. Zentralbl.* **1928**, II. 613.

1) S. Strause u. C. Voegtlin, *Journ. Pharm. and exper. Therap.* **1**. 123 (1910).

2) M. Morse, *Journ. Biol. Chem.* **19**. 421 (1914). — B. Romeis, *Klin. Wochenschrift* **1**. 1262 (1922). — J. Abelin, *Biochem. Zeitschr.* **116**. 138 (1921).

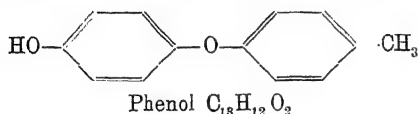
3) B. Romeis u. Th. v. Zwehl, *Klin. Wochenschr.* **4**. 703 (1925). — Th. v. Zwehl, *Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organism.* **107**. 456 (1926).

4) G. L. Foster u. A. B. Gutman, *Journ. Biol. Chem.* **87**. 289 (1930). — Näheres über das Dijodtyrosin des Badeschwammes und der Korallen siehe V. J. Glancey, *Biochem. Journ.* **20**. 1186 (1926). — K. Sugimoto, *Journ. Biol. Chem.* **76**. 723 (1928).

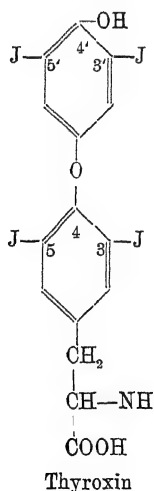
5) Ch. R. Harington, *Journ. Biol. Chem.* **64**. 29 (1925).

odfreie Desjodothyroxin gewonnen, das man später als Thyronin bezeichnete. Die Zusammensetzung dieser Verbindung wurde als $C_{15}H_{15}NO_4$ erkannt, die des Thyroxins, das glatt Jod gegen Wasserstoff austauschen ließ, somit als $C_{15}H_{11}NO_4J_4$.

Im Desjodothyroxin wurde eine dem Tyrosin verwandte Aminosäure erkannt.¹ Bei der Kalischmelze entstand Ammoniak, Oxalsäure, geringe Mengen Hydrochinon und p-Oxybenzoesäure, als Hauptprodukt ein schwerlösliches Phenol, $C_{13}H_{12}O_2$ dessen vermutete Konstitution durch



die Synthese sichergestellt wurde. Durch erschöpfende Methylierung ließ sich Desjodothyroxin zu Trimethylamin und einer ungesättigten Säure abbauen, die bei der Oxydation in die um 2 C-Atome ärmere Carbonsäure überging, die sich auch durch Oxydation des Phenols $C_{13}H_{12}O_2$ herstellen ließ. Die Konstitution des Desjodothyroxins konnte Harington dann durch die Synthese sicherstellen. Es blieb nun noch der Nachweis der Haftstellen der Jodatome übrig. Aus der Analogie mit der Jodgorgosäure war die Stellung in 3, 5 der Benzolkerne von vornherein wahrscheinlich. Die erschöpfende Methylierung des Thyroxins hatte zu einer analogen Säure wie bei der entjodeten Verbindung geführt, die aber noch alle 4 Jodatome aufwies; diese mußten also in den Benzolkernen gebunden sein. Für die 3, 5-Stellung sprachen außerdem Farbreaktionen und die Bildung von Pyrogallol-derivaten bei der Kalischmelze.



Alles dies führte zu der Annahme, daß im Thyroxin der 3, 5-Dijodphenoläther des 3, 5-Dijodtyrosins vorliege, eine Verbindung die genauer als β -[3, 5-Dijod-4 (3', 5'-dijod-4'-oxyphenoxy)-phenyl]- α -amino-propionsäure zu bezeichnen ist. Die Richtigkeit dieser Ansicht wurde von Harington und Barger² durch die Synthese dieser Verbindung, die sich völlig mit dem racemischen Thyroxin identisch erwies, bewiesen.

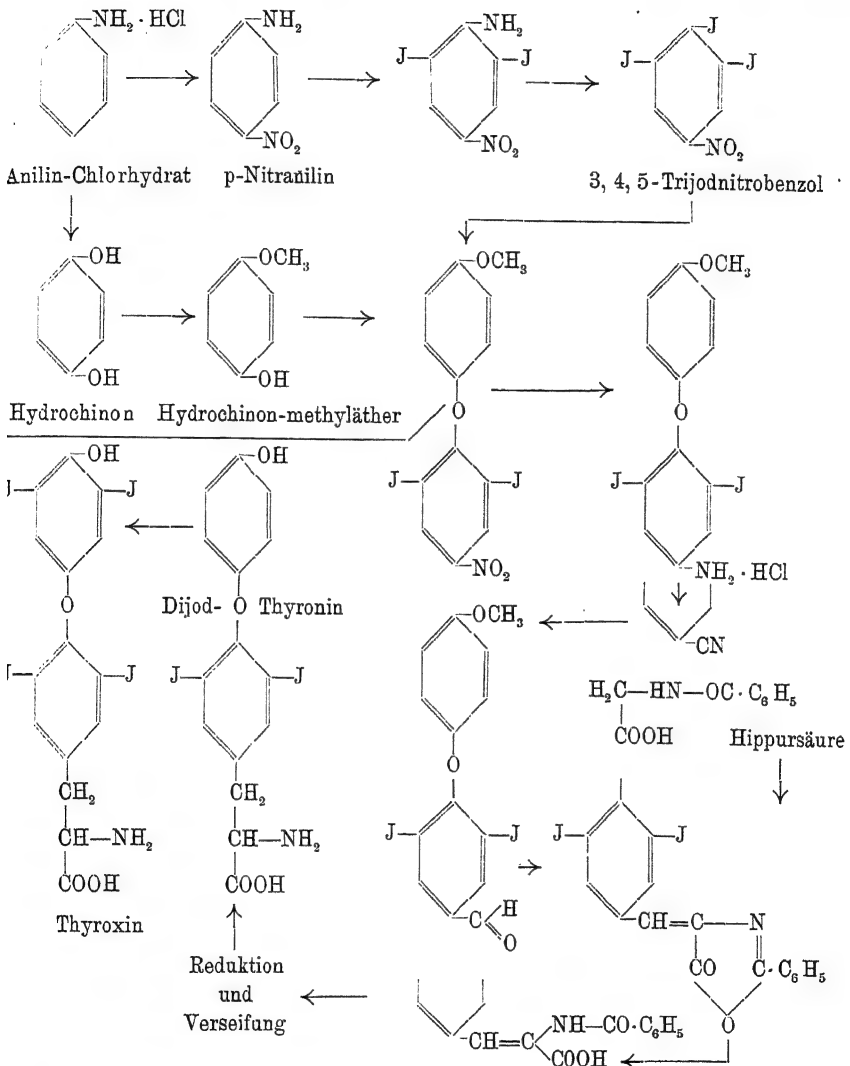
Die Synthese mußte, wie das folgende Schema zeigt, Umwege einschlagen; sie hatte anfangs daher auch schlechte Ausbeuten gegeben, die aber verbessert werden konnten, so daß das synthetische Thyroxin, das jetzt mehrere phar-

1) Nach einer Mitteilung von Barger auf der Hamburger Naturforschertagung 1928, erkannte auch H. D. Dakin in New York gleichzeitig, daß Thyroxin ein Tyrosinderivat sei. Dakin erhielt nämlich durch Erhitzen von käuflichem Thyroxin mit Jodwasserstoffsäure Tyrosin, zog aber seine dem Journ. Biol. Chem. schon eingesandte Notiz zurück, „um das Arbeitsgebiet dem jüngeren Forscher (Harington) großmütig freizugeben.“

2) Ch. R. Harington u. G. Barger, Biochem. Journ. **21**. 169 (1927).

mazeutische Firmen in den Handel bringen, wesentlich billiger als das natürliche gewonnen werden kann, trotzdem Harington ja auch die Ausbeute an natürlichem wesentlich zu verbessern lehrte.

Schema der Synthese des Thyroxins nach Harington und Barger (1927) vom Anilin ausgehend:



Seitdem das Schilddrüsenhormon in isoliertem Zustand zugänglich wurde, ist eine enorme pharmakologische, aber auch medizinische Literatur über seine Wirkungen entstanden. Gewöhnlich setzt man seine physiologischen Eigenschaften denjenigen der Schilddrüse gleich, doch scheint dies besonders in quantitativer Hinsicht nicht ganz berechtigt. Wahrscheinlich sind die im Blute kreisenden thyroxinhaltigen Verbindungen

peptidartige Stoffe, die höhere Abbaustufen des Thyreoglobulins darstellen. Sie dürften auf gleichen Jodgehalt bezogen stärkere, aber gleichgerichtete Wirkungen wie Thyroxin besitzen. Man kann daher durch höhere Dosierung des Thyroxins sehr wahrscheinlich dieses Manko der kristallisierten, einheitlichen Substanz ausgleichen. Diese höhere Dosierung ist für die orale Medikation wiederholt als notwendig angegeben worden. Für die Injektionstherapie ist der Schilddrüsen-Anwendung mit dem genau dosierbaren und injizierbaren Thyroxin ein neues Gebiet erschlossen worden.

Die therapeutische Anwendung des Thyroxins umfaßt daher nicht nur das gesamte Gebiet der früheren Indikationen, sondern viele neuere, von denen sich einige allerdings erst im Versuchsstadium befinden. Vor allem wird Thyroxin gegen Fettsucht und Myxödem herangezogen, dann aber bei Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, Kretinismus, Cachexia strumipriva, manche Kropfformen.

Thyroxin erhöht den Grundumsatz; es wirkt diuretisch. Wahrscheinlich sind die den Stoffwechsel stimulierenden Eigenschaften mannigfacher Art und für verschiedene Heilzwecke noch brauchbar zu gestalten. Ziemlich große Hoffnungen hat man auf die prophylaktische Bannung der Thrombosen- und Emboliegefahr nach chirurgischen Operationen durch orale und parenterale Thyroxinzufuhr gesetzt, nachdem in der Mayo-Klinik in Rochester¹ durch Schilddrüsenzufuhr sehr gute Erfolge gesehen, die besonders durch Fründ (Osnabrück) bestätigt wurden. Andere Operateure haben die vielfach besorgniserregende Zunahme der Thrombosenhäufigkeit durch die Einführung des Thyroxins in ihrer Klinik nicht zu dämmen vermocht.

Thyroxin ist von Pribram² zur Steuerung der Avertin-Narkose empfohlen worden. Eigentümlicherweise scheint es bei der Basedowschen Krankheit die in der klassischen Form mit Herzklopfen, gesteigertem Grundumsatz und Hervortreten der Augäpfel verbunden ist, nicht immer kontraindiziert, obwohl das sympathisch erregende Thyroxin diese Symptome verstärken sollte. Noch ungenügend geklärt ist die Herzwirkung des Thyroxins. Das Auftreten einer zu stark erhöhten Pulsfrequenz (Herzklopfen) gilt gewöhnlich als Zeichen, daß man das Medikament, dessen Wirkung sich auf Wochen hinzieht und durch Kumulation verstärkt, abzusetzen habe. Die Verhältnisse sind aber offenbar viel komplizierter und individuell verschieden.

Von Küstner³ ist Thyroxin gegen Eklampsie vorgeschlagen worden,

1) W. Walters, *Minnesota Medicine* **1927**, S. 25. — *Surgery, Gynec. and Obstet.* **1927**, S. 238. — Fründ, *Klin. Wochenschr.* **1929**, S. 2358.

2) B. O. Pribram, *Deutsche med. Wochenschr.* **1929**, S. 1457. — *Zentralbl. f. Chirurgie* **1929**, S. 3138. — W. Schulze, *Münchn. med. Wochenschr.* **1930**, S. 1312.

3) H. Küstner, *Klin. Wochenschr.* **1930**, S. 21, 550. — s. a. E. Barczy, *Zentralbl. f. Gynäkol.* **1929**, S. 209.

von Kraul und Mestitz¹ zur Unterbindung der Milchsekretion bei Frauen.

Außer dem Thyroxin selbst sind neuerdings verschiedene künstliche Derivate pharmakologisch untersucht worden, so daß Desjodothyroxin (Thyronin), Chlor- und Bromsubstitutionsprodukte des Thyronins und Dijodthyronins², isomere Thyroxine³, Acetylthyroxin⁴ u. a.⁵

Das Studium der Schilddrüsen-Wirkung ist damit nicht nur aus der „glandulären“ in die „hormonpharmakologische“ Richtung (S. Loewe) getreten, sondern es ist jenes Ziel erreicht, wo man das Hormon wie ein anderes freiveränderbares Pharmakon künstlich zu verbessern sucht, ganz so wie man Adrenalin-ähnliche Verbindungen synthetisiert und als Medikamente verwendet oder verschiedene Alkaloide der Pflanzen.

Insulin

Nicht so weit ist man mit dem inneren Sekret der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse gekommen, dem Insulin, obwohl man auch hier schon kristallisierte Präparate und Acetylverbindungen⁶ derselben dargestellt hat.

Die Gewinnung des Insulins durch Banting, Best und Macleod (1922) gehört zu den Großtaten der modernen Physiologie und Medizin. Damit ist zum ersten Male ein wahres Rettungsmittel gegen die Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) gefunden worden, insofern es in ungezählten Fällen Besserung des Leidens und Lebensverlängerung herbeiführt und im sogenannten Coma diabeticum direkt lebensrettend wirkt. Dass die Pankreasdrüse auch ein inneres Sekret absondert, das einen regulierenden Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausübt, war schon durch die Arbeiten von v. Mering und Minkowski⁷ erwiesen, die bei Hunden durch Entfernung der Bauchspeicheldrüse Diabetes erzeugen konnten. Die Bemühungen, das Inkret des Pankreas zu fassen, blieben aber bis zu den epomachenden Arbeiten der Torontoer Forscher vergeblich, aus Gründen, die man bei näherer Kenntnis des Insulins verstehen lernte.

Insulin ist nämlich ein zusammengesetzter, albumosenartiger Stoff, der durch die Verdauungsfermente Pepsin und Trypsin aufgespalten und unwirksam gemacht wird. Orale Verabreichung von Pankreasdrüse

1) W. Mestitz, Münchn. med. Wochenschr. **1929**, S. 782.

2) K. Schuegraf, Helv. chim. Acta **12**, 405 (1929).

3) Ch. R. Harington u. W. Mc. Cartney, Journ. Chem. Soc. **135**, 891 (1929). —

4) J. N. Ashley u. Ch. R. Harington, Biochem. Journ. **23**, 1178 (1929). — A. A. Titajew u. B. R. Summ, Biochem. Zeitschr. **220**, 62 (1930).

5) J. H. Gaddum, Journ. of Physiol. **64**, 246 (1927). — **68**, 383 (1930). — E. A. Bardenheuer u. E. Wertheimer, Zeitschr. f. exp. Med. **63**, 557 (1928). — **68**, 563 (1929).

6) K. Freudenberg u. W. Dirscherl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **175**, 1 (1928). H. Jensen, Journ. Biol. Chem. Proceed. Juni 1928.

7) J. v. Mering u. O. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **26**, 371 (1890).

vermochte daher die Glukosurie nicht herabzusetzen, ja der Harnzucker stieg sogar durch die Anregung des Stoffwechsels infolge dieser Drüsenfütterung.¹ Aber auch injizierte Extrakte aus der Pankreasdrüse konnten erst ihre Wirksamkeit und Brauchbarkeit erweisen, als eine Darstellung gefunden wurde, die das Inkret vor der Spaltung durch die Pankreasfermente bewahrt und mikrochemische Methoden ausgearbeitet wurden, um die Beeinflussung schon durch die Änderung des Zuckergehalts des Blutes zu konstatieren und zu regeln.

In der lebenden Pankreasdrüse kommt das Insel-Hormon mit dem Trypsin nicht in Berührung, kann daher auf dem Blutwege den Zuckerstoffwechsel fortgesetzt beeinflussen. Bei den Extraktionen nach gebräuchlichen Methoden wurde das Inkret aber durch das Verdauungsssekret inaktiviert. Als man durch verbesserte Methoden, so durch Extraktion der mit absolutem Alkohol vorbehandelten Pankreasdrüsen mit angesäuertem Wasser², zu Präparaten kam, die intravenös Hunden injiziert Blut- und Harnzucker herabsetzten, blieb immer noch die Beherrschung dieses Vorgangs aus und ließ die Forscher nahe dem Ziel ihre Arbeiten abbrechen.³

Das Insulin wird heute am Kaninchen auf den gewünschten Wirkungswert nach international geregelten Methoden und Einheiten eingestellt. Man prüft dabei mittels mikrochemischer Methoden das Herabsinken des Blutzuckers der Tiere auf 45 mg pro 100 ccm. Bei diesem Grenzwert beginnen die Kaninchen in einen Kramp fzustand zu verfallen (hypoglykämische Krämpfe). Diese bedrohlichen Erscheinungen waren es vornehmlich⁴, die vor der Ausarbeitung genügend genauer und expeditiver Methoden die Anwendung der Präparate am Menschen scheuen ließen. Wie man sieht, ist aber das Insulin tatsächlich ein Präparat, das nur unter beständiger Kontrolle und bestimmter Dosierung angewendet werden darf. Durch schnelle Zufuhr leicht assimilierbarer Zucker kann die Überdosierung, die zur gefährdrohenden Hypoglykämie führte, behoben werden.

1) Auch Insulin ist oral unwirksam und konnte bisher entgegen allen Behauptungen auch nicht durch resorptionsfördernde und andere Mittel zu einem brauchbaren oralen Antidiabetikum gemacht werden. Dafür suchte man auf synthetischem Wege durch Ersatz des Insulins insbesondere durch Guanidinderivate (Synthaline) zu oral verwendbaren Präparaten zu gelangen. Alle diese Präparate haben aber einen andern Wirkungsmodus und können sich hinsichtlich ihres therapeutischen Werts mit Insulin nicht messen.

2) E. L. Scott, Amer. Journ. Physiol. **29**. 306 (1912). — Journ. Amer. Med. Assoc. **1923** II., S. 1303.

3) G. Zülzer, Zeitschr. exp. Path. u. Ther. **5**. (1908). — C. Reuter, Gesellsch. Luxemburger Naturfreunde Nr. 1/3 vom 31. 3. 1924.

4) Außerdem aber wohl auch der Ausbruch des Weltkriegs, der die systematische Verfolgung eines so komplizierten Problems erschwerte.

Während es keinem Zweifel unterliegen kann, daß diese gefährlichen Nebenerscheinungen dem Insulin als solchem zukommen, wird darüber noch gestritten, ob andere Eigenschaften dem Insulin selbst oder andern, mit ihm extrahierten Substanzen, die in den Handelspräparaten vorkommen, zuzuschreiben sind. So z. B. der initiale blutzuckersteigernde Effekt¹, die Wirkung auf den Blutdruck u. a. Die Tatsache, daß manche Eigenschaften nur einzelnen Insulinpräparaten zukommen, somit von der Art der Darstellung derselben und den ungleichen Reinigungsprozessen abhängen, spricht dagegen, daß es sich um Funktionen des Insulins selbst handelt. Andererseits ist man bei einer zusammengesetzten Verbindung nie ganz sicher, ob sie nicht zusammen mit Produkten ihres partiellen oder völligen Abbaus vergesellschaftet ist, wie wir dies ja auch für das Thyroxin auseinandersetzen. Es wäre sehr wohl möglich, daß auch beim Insulin niedere Spaltungsstücke mit etwas abweichenden Funktionen das Hormon begleiten und ferner, daß das Hormon eine „prothetische“ Gruppe, etwa in der Form eines alkaloidartigen, an sich pharmakologisch wirksamen Stoffes enthält, der wie Adrenalin und Thyroxin mit dem Aminosäuren-Umbau zusammenhängt.

Solange über diese Dinge aber nicht genügend Licht verbreitet werden konnte und das Insulin als eine Albumose betrachtet werden muß, die nur an sich pharmakologisch nicht prompt wirkende, bekannte Aminosäuren der gewöhnlichen Art enthält, sind die Beziehungen zu den alkaloidischen Naturstoffen und Medikamenten zu unsicher, um hier der Pharmakologie und der therapeutischen Verwertung des Insulins Raum gewähren zu können. Wir müssen uns vielmehr damit begnügen, das Wesentlichste über die neueren Arbeiten über den Chemismus des Insulins zu referieren, um die möglichen Beziehungen zu den bisher behandelten natürlichen Basen aufzuzeigen.

Wie für das Thyroxin der Jodgehalt, war für die Isolierung des Insulins der Gehalt an bleischwärendem Schwefel richtungsgebend. Die Vermutung verschiedener Forscher², daß das Insulin ein Guanidinderivat sei, hat sich nur insofern bestätigt, als bei der Hydrolyse der Präparate Arginin gefunden wurde. Glaser und Halpern gaben als Spaltungsprodukte an: Cystin, Arginin, Histidin, Leucin, Glutamin- und Asparaginsäure. Tyrosin soll nicht vorhanden sein. Eine spätere Hydrolyse mit offenbar reineren Präparaten ließ die folgenden Aminosäuren nachweisen: Cystin, Tyrosin, Arginin, Histidin und Leucin. Die Bruttoformel

1) Nach E. M. K. Geiling u. A. De Lawder, Journ. Pharm. exp. Therap. **39**. 269 (1930), ist dieser Effekt nur bei den Handelspräparaten zu konstatieren.

2) J. B. Collip, Journ. Biol. Chem. **57**. 65 (1923). — E. M. Frank, Klin. Wochenschr. **1924**, S. 759. — E. Glaser und G. Halpern, Biochem. Zeitschr. **161**. 121 (1925).

soll nach Abel¹ $C_{45}H_{69}N_{11}O_{14}S + 3H_2O$ sein, nach du Vigneaud² ist sie zu verdoppeln.

Kristallisiertes Insulin ist zuerst von Abel dargestellt worden, doch ist dessen Einheitlichkeit nicht zu beweisen gewesen. Seither haben zahlreiche Forscher³ sich bemüht durch Darstellung und Studium des kristallisierten Präparats dessen Chemismus näherzukommen. Das Molekulargewicht wurde früher zu 1000, dann zu 6000, von Freudenberg und Dirscherl wird es jetzt zu 8000 angenommen. Nach neueren Arbeiten darf wohl angenommen werden, daß reines Insulin pro mg etwa 40 internationalen Einheiten entspricht. Harington und seine Mitarbeiter (1929) haben verschiedene kristallisierte Insulinpräparate erhalten mit übereinstimmend je etwa 23 Standardeinheiten pro mg. Jensen, Wintersteiner und Geiling erhielten ebenfalls Präparate mit gleichviel Einheiten (24), aber nur aus Rinderpankreas, während solche andern Ursprungs verschiedene Werte zeigten.

Die Mitteilungen Abels und seiner Mitarbeiter, wonach das reine Insulin ein kristallisierter Körper sei, erhielten dadurch eine Berichtigung, als es Dingemanse und Laqueur gelang einen etwa dreimal so aktiven Körper zu gewinnen, der kein Anzeichen von Kristallisation zeigte. Auch das Präparat von Boivin und Guillemet mit 40 Einheiten pro mg konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Freudenberg und seine Mitarbeiter erhielten amorphe und kristallisierte Präparate mit ca. 20 Einheiten pro mg, von denen sie folgende Angaben machen:

Abspaltbare Methylgruppen enthält das Insulin nicht. Durch Formaldehyd oder durch Acetylierung inaktiviertes Insulin kann durch Abspaltung der zugeführten Gruppen wieder regeneriert werden. Dies läßt auf die Gegenwart einer Iminogruppe im wesentlichen Anteil schließen. Dagegen bedingt die Abspaltung von nur 0,2% Ammoniak oder primären Aminen durch verdünntes Alkali schon einen Verlust der Wirkung, gleichzeitig wird die optische Drehung stark verändert. Die wirksame Gruppe des Insulins dürfte nur wenige Prozente des Gesamtkörpers ausmachen. Sie ist vielleicht ein Körper mit alkaliempfindlicher Iminogruppe, die sich in der Nähe eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms befindet.

1) J. J. Abel, Proc. Nat. Acad. Scienc. **12**: 132 (1926). — J. J. Abel, Geiling, Rouiller, Bell u. Wintersteiner, Journ. Pharm. exp. Therap. **31**: 65 (1927).

2) V. du Vigneaud, Journ. Biol. Chem. **75**: 393 (1927). — s. a. H. Jensen, O. Wintersteiner u. V. du Vigneaud, Journ. Pharm. exp. Therap. **1928**, S. 367, 387, 397. — Bei der Hydrolyse dürfte auch die 3. Hexonbase Lysin auftreten.

3) E. Glaser u. G. Halpern s. d. — K. Freudenberg, W. Dirscherl u. H. Eyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **187**: 89 (1930). — E. Dingemanse u. E. Laqueur, Nederl. tijdschr. v. geneesk. **71**. I. 970 (1927). — A. Boivin u. R. Guillemet, Bull. Soc. Chim. Biol. **10**: 415 (1928). — A. Cruto, Atti R. Accad. dei Lincei (5) **33**. II 42 (1924).

Nach Abel und Mitarbeitern (s. d.) enthält das kristallisierte Insulin ca. 1% labilen Schwefels, was 37,4% des gesamten Schwefels entspricht. Die Wirksamkeit des Insulins wurde gern mit der Cystin-Komponente in Verbindung gebracht. Man dachte im Hinblick auf die Verbreitung des Histamins und des Ergo-Thionins (s. S. 685) an das Vorkommen eines Thioimidazolkörpers ohne dies aber beweisen zu können. Auch Kon und Funk denken bei der blutzuckersenkenden Gruppe im Insulin in erster Linie an jene des Histidins und Cystins (s. Fußnote S. 247).

Solange keine bestimmten Merkmale des Insulins bekannt sind, läßt sich auch nicht sagen, wieweit blutzuckersenkende Substanzen aus andern Organen, aus Hefe und Extrakten mit Insulin identisch oder auch nur chemisch verwandt sind. Solche Pflanzen-Insuline oder Glukokinine, wie man sie nach Collip bezeichnet, sind in den letzten Jahren von zahlreichen Pflanzen angegeben worden. Zum Teil dürfte es sich um schon bekannte, chemisch definierbare Körper handeln, die, wie viele Alkaloide und einfachere Basen neben anderen Wirkungen auch blutzucker-senkende Fähigkeiten besitzen, die meist aber nicht sicher reproduzierbar sind. So wirken z. B. auch die verbreiteten einfachen parasympathisch reizenden Basen Cholin und Acetylcholin. Die Wirkung der Glukokinine ist ungleich schwächer als jene des Pankreas-Insulins; sie treten daher in der Diabetes-Behandlung weit zurück. Von keinem der Glukokinine, die für spezifische insulinartige Substanzen angesehen wurden, ist etwas Bestimmteres über den Chemismus gesagt worden. Die Volksmedizin kannte längst verschiedene Pflanzen, die sich gegen Diabetes bewähren sollten, so z. B. die Heidelbeere.¹ Therapeutisch zu verwerten gesucht hat man außer dieser besonders die Schalen der Bohnensamen (*Phaseolus*)² und anderer Leguminosen, äußere Schichten und Keime der Cerealien.

Nach einigen Autoren (Dubin und Corbitt, Fisher und Mc. Kinley, 1924) sind in den Pflanzenextrakten neben den blutzuckersenkenden Glukokinininen auch den Blutzucker erhöhende Stoffe vorhanden, die erst voneinander getrennt werden sollten. Die Angaben über die Wirkungsweise der Glukokinine schwanken. Meist sollen sie auch oral wirken,

1) Über Myrtillin von *Vaccinium Myrtillus* s. Klin. Wochenschr. 1925, S. 1692, 1870. — F. M. Allen, Journ. Americ. med. Assoc. 89. 1577 (1927).

Über *Rhizoma polygonati* s. H. Langecker, Biochem. Zeitschr. 222. 173 (1930).

Über indische hypoglykämisch wirkende Pflanzen s. K. S. Mhaskar u. J. F. Caius, Ind. Journ. med. Res. März 1930. — Ein javanisches Antidiabetikum ist auch die Rinde von *Alstonia scholaris* (s. S. 771).

2) M. Eisler u. L. Porthheim, Biochem. Zeitschr. 148. 566 (1924). — O. Gessner u. K. Siebert, Münch. med. Wochenschr. 1928, S. 853. — E. Kaufmann, ebd. 1928, S. 1080. — Zeitschr. f. ges. exp. Med. 55. 1 (1927). — 60. 285. — 62. 147, 154, 160, 739 (1928). — F. Gebhardt, ebd. 70. 397 (1930). — H. Gohr u. L. Hilgenberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 143. 269 (1929).

wodurch sie schon vom Insulin sich unterscheiden würden. Bald wirken sie nur bei erhöhtem Blutzucker (Diabetes) senkend, bald nur im Tierversuch, dann wieder gerade bei diesem nicht.¹

Hypophysenhormone.

Kurz nachdem Oliver und Schäfer die blutdrucksteigernde Wirkung der Nebennierenextrakte entdeckt hatten, die dann zur Gewinnung des Adrenalins führen sollte (s. S. 128), fanden sie, daß auch der Extrakt der Hypophyse eine solche Fähigkeit zeige (1895). Man erkannte bald, daß diese blutdrucksteigernde Wirkung dem Hinterlappen der Hypophyse zukomme. Von weiteren bemerkenswerten Eigenschaften dieses Organs wurden dann gefunden: der antidiuretische Effekt beim Diabetes insipidus und die Uterus-kontrahierende Wirkung (Dale 1906, s. a. S. 684 u. 691). Die letztgenannte Eigenschaft machte den Hinterlappenextrakt bald zu einem der wichtigsten und interessantesten Medikamente, dessen sich die Geburtshelfer aller Länder zu bedienen lernten. Das nach der Glandula pituitaria genannte Pituitrin erschien 1908 auf dem Markt, wenige Jahre darauf am Kontinent das Pituglandol (1911).

Daß auch der Vorderlappen charakteristische Hormone enthalte, wurde zwar schon seit längerer Zeit vermutet, sie aber durch interessante Reaktionen sicherzustellen, ist erst in den allerletzten Jahren gelungen.

Man weiß heute, daß der Vorderlappen mindestens 3 Hormone, der Hinterlappen mindestens 2, vielleicht aber 4 enthält. Jedenfalls kann man jetzt 7 Grund-Funktionen unterscheiden, wenn man auch nicht ganz sicher ist, ob jede einem besondern Hormon zukommt und wo diese Hormone primär gebildet werden.

Dies hängt mit dem eigentümlichen Bau der Hypophyse zusammen, die aus drei Teilen besteht, die sowohl entwicklungsgeschichtlich, wie histologisch verschieden sind. Der Vorderlappen besteht aus drüsigem Gewebe, seine Spezialstoffe sind also Hormone im ursprünglichen Sinne, der Hinterlappen ist eigentlich ein Hirnteil. Er umschließt zum Teil das Mittelstück, die Pars intermedia, die beim Herausschneiden des Hinterlappens mitgewonnen wird. Es ist daher schwer zu entscheiden, ob jene Inkrete der sogenannten Hinterlappenextrakte nicht aus der Pars intermedia herkommen.

Über die chemische Natur aller dieser Hormone weiß man noch sehr wenig. Soweit man aber etwas darüber äußerte, war doch immer

1) Über die unsichere Wirkung von Cholin auf den Blutzucker siehe von neueren Arbeiten: H. Tangl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **139**. 220 (1929). — F. P. Underhill u. J. Petrelli, Journ. Biol. Chem. **81**. 159 (1929). — J. Tanaka, Folia Pharm. Jap. **8**. 282 (1929). Acetylcholin soll nach L. Justin-Besançon, Dissertat. Paris 1929, Hypoglykämie erzeugen, doch hat man auch keine, bzw. die entgegengesetzte Wirkung beschrieben (Wyss, Huerre, Currado).

von basischen Stoffen die Rede, einige Zeit vom Histamin, das man als das uterusaktive Prinzip hinstellte, während man jetzt auch in diesem Hormon, ähnlich wie im Insulin einen polypeptidartigen Körper vom Molekulargewicht ca. 600 sehen will.

Die 7 Grund-Funktionen, bzw. 7 postulierten Hormone sind die folgenden:¹

A. Die Hormone des Vorderlappens

1. Das Evanssche Wachstums-Hormon², erzeugt Riesenwuchs bei Ratten, bedingt die von Exstirpationsversuchen her nachgewiesenen Einflüsse der Hypophyse auf das Wachstum (Hypophysärer Zwergwuchs und Akromegalie). Dieses Hormon ist wasserlöslich und alkalibeständig, zum Unterschiede von den Sexualhormonen, die gegen Alkali unbeständig sind. Das Wachstumshormon, das aus dem Vorderlappen frischer Hypophysen mit physiologischer Kochsalzlösung oder schwachen Alkalien ausgezogen werden kann, ist nur in Lösungen bekannt und scheint sehr labil zu sein. Auch alle übrigen Hormone der Hypophyse sind bisher nur in Lösungen erhältlich, von denen man nicht sicher angeben kann, welche Nebenbestandteile noch vorhanden sind.

2. Prolan (Prolan A) nach Zondek und Aschheim.³ Dieses ist das „übergeordnete, das allgemeine, das geschlechtsunspezifische Sexualhormon.“ Am Ovarium des infantilen Nagetiers ruft die Implantation des Hypophysenvorderlappens mehrere morphologische und funktionelle Reaktionen hervor: Vorzeitige Geschlechtsreife, nämlich Follikelreifung, Ovulation, Brunstreaktion durch Auslösung des Ovarialhormons (von dem unten die Rede sein wird). Blutung in erweiterte Follikel (Entstehung der sogenannten Blutpunkte) und schließlich Luteinisierung, d. h. Bildung von echten Corpora lutea und Corpora atretica.

Dieses unspezifische Geschlechtshormon erscheint schon im frühesten Beginn der Schwangerschaft im Harn der Frau, wodurch eine ausgezeichnete Methode des Nachweises der Schwangerschaft ermöglicht wurde (Aschheim-Zondek-Test, Prüfung des Vorhandenseins des Hormons durch Injektion des Gravidenharns an der Maus).

Die nähere Analyse der Erscheinungen zeigte, daß es sich beim Prolan um 2 Hormone handeln dürfte. Als Prolan A wird dasjenige bezeichnet, das die Follikelreifung bedingt.

1) P. Trendelenburg, Vortrag am Wiesbadener Kongreß 1930. — Münchn. med. Wochenschr. 1930, S. 781.

2) H. M. Evans u. I. A. Long, Proc. Nat. Acad. Sc. U. S. A. 8. 38 (1922). — H. M. Evans u. M. E. Simpson, Journ. Amer. med. Assoc. 91. 1337 (1928). — Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 26. 597 (1929).

3) B. Zondek u. S. Aschheim, Klin. Wochenschr. 1927, S. 248. — 1928, S. 831, 1404, 1453. — 1929, S. 157. — Zentralbl. f. Gynäkol. 1929, S. 834.

3. Prolan B ist das Luteinisierungs-Hormon. Außerdem enthält der Vorderlappen vielleicht noch ein spezifisches Stoffwechselhormon (Kestner, Plaut-Liebeschütz u. a.).

Prolan A erzeugt als übergeordnetes Hormon, wie schon bemerkt wurde, auch die Brunstreaktion, wie das Ovarialhormon (Schollennachweis im Vaginalsekret), doch wirkt Prolan nur am infantilen, nicht am kastrierten Nager, während das Ovarialhormon am kastrierten Tier wirksam ist. Das Ovarialhormon ist auch kochbeständig, während Prolan durch Kochen zerstört wird. Nach B. Zondek¹ dürften sich die beiden Prolane chemisch sehr nahe stehen. Vom Prolan wurde gesagt, daß es im Gegensatz zum lipoidlöslichen Ovarialhormon in Fettlösungsmitteln unlöslich sei und durch Alkohol ausgefällt werde. Es ist nicht nur gegen Laugen, sondern auch gegen Säuren empfindlich. Bei oraler Verabreichung läßt sich bei Nagetieren die Sexualfunktion nicht vorzeitig in Gang bringen. Prolan dürfte somit auch durch die Verdauungsfermente zerstört werden.

Die Trennung der beiden Prolane ist dadurch möglich, daß Prolan B in absolutem Alkohol löslich ist und daher bei der Ausfällung von Prolan A in der Lösung bleibt.² Das Evanssche Wachstumshormon ist durch Aussalzen abtrennbar, filtriert auch schlechter als die Prolane durch das Berkefeldfilter, hat also offenbar ein größeres Molekül.

B. Hormone des Hinterlappens

4. Melanophorensubstanz. Als Melanophorensubstanz bezeichnet man das auf die Pigmentzellen der Froschhaut wirksame Hormon. Injektionen von Extrakten aus Hinter- (und Mittel-) Lappen der Hypophyse bedingen eine Dunkelfärbung der Tiere (Swingle 1921, Hogben und Winton 1922) infolge Ausbreitung der Farbstoffträger. Die Handelspräparate enthalten ungleiche Mengen dieses Hormons. Die Reaktion ist für den Hypophysen-Extrakt nicht streng spezifisch. Ehrhardt³ fand unter 1500 geprüften Substanzen aber nur einige wenige, die die Reaktion, zudem nicht in der charakteristischen Weise wie die Hinterlappenpräparate, gaben. Auch die menschliche Hypophyse enthält dieses Hormon, ausgenommen bei gewissen Krankheiten wie progressive Paralyse, Lebercirrhose (Ehrhardt).

5. Antidiuretisches Hormon. Der Hinterlappenextrakt enthält auch ein den Wasserhaushalt regulierendes Hormon. Je nach den Versuchsbedingungen kann bei Säugetieren die Harnmenge wesentlich

1) B. Zondek, *Klin. Wochenschr.* **1930**, S. 245.

2) P. E. Claus, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* **27**, 29 (1929).

3) K. Ehrhardt, *Münchn. med. Wochenschr.* **1927**, S. 1879. — **1929**, S. 321. — s. a. P. di Mattei, *Arch. int. Pharmac. et de Thérapie* **34**, 309 (1928). — L. W. Rowe, *Endocrinol.* **12**, 663 (1928). — Eine Verdunklung der Froschhaut geben auch Lösungen von Caffein und Paraldehyd, C. H. Thienes, *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* **24**, 135 (1926).

gesteigert oder stark gehemmt werden. Praktisch macht man von letzterer Eigenschaft beim Diabetes insipidus Gebrauch. Nach Trennung des blutdrucksteigernden vom uteruswirksamen Prinzip (s. unten) glaubte man einige Zeit, daß die die Diurese hemmende Substanz mit der blutdrucksteigernden (Vasopressin) identisch sei. Neuere Untersuchungen¹ sprechen dafür, daß es sich doch um ein weiteres Hormon handle.

6. Vasopressin und 7. Oxytocin. Die Differenzierung der Hormone des Hypophysenhinterlappens ist eine Errungenschaft der letzten Jahre, die man amerikanischen Forschern verdankt.² Nachdem verschiedene Versuche der Trennung der Funktionen zu keinem eindeutigen Resultate geführt hatten, konnte Abel eine unitarische Auffassung vertreten, die dann aber widerlegt wurde, als Dudley, Schlapp, später auch Draper zeigen konnten, daß das uteruserregende (oxytocische) Prinzip sich durch Butylalkohol aus wässriger Lösung leichter extrahieren lasse, als das blutdrucksteigernde (vasopressorische).

Schon Dale, der noch vor Bell, v. Frankl-Hochwart, Fröhlich, die oxytocische Wirkung der Hypophysenextrakte erkannte, fand die Empfindlichkeit des aktiven Prinzips gegenüber Verdauungsfermenten (Trypsin). Die Hinterlappenpräparate haben sich auch tatsächlich bei oraler Einnahme, soweit es wenigstens die therapeutischen Hauptwirkungen betraf, die Uterus-Erregung, die Tonisierung des Darms und anderer glattmuskulärer Organe, nie als zuverlässig wirksam gezeigt. Auch die antidiuretische Wirkung scheint von der Umgehung des Verdauungsapparates abhängig zu sein.

Man hat später nach den Methoden der Basenisolierung auf Amine gefahndet, aber zunächst nur Cholin zu identifizieren vermocht. Dann behauptete Fühner³ nicht weniger als 8 Bestandteile des aktiven Prinzips isoliert zu haben, von denen 4 mit Phosphorwolframsäure fällbar waren. Die Gesamtheit dieser gefällten Basen gab mit Natronlauge schon in der Kälte Trimethylamin.

Ähnlich wie bei den voreiligen Behauptungen Kendall's über Thyroxin hatte Guggenheim⁴ zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß Fühners Angaben nicht zutreffen könnten und die leichte Adsorbierbarkeit und große Unbeständigkeit der aktiven Prinzipien nicht genügend berücksichtigt worden seien.

Abel und Kubota⁵ erhielten nach einem umständlichen Verfahren aus Rinderhypophysen eine kleine Menge Histamin, daß ja auf den iso-

1) U. G. Bijlsma, J. H. Burn u. J. H. Gaddum, *Quart. Journ. Pharmac.* **1928**, S. 493. — M. Labbé, R. Boulin u. L. Justin-Besançon, *La Presse Méd.* **1930**, S. 320.

2) O. Kamm, T. B. Aldrich, J. W. Grote, L. W. Rowe u. E. P. Bugbee, *Journ. Amer. Chem. Soc.* **1928**, S. 573. — O. Kamm, *Science* **67**, 199 (1928).

3) H. Fühner, *Zeitschr. exper. Med.* **1**, 397 (1913).

4) M. Guggenheim, *Biochem. Zeitschr.* **65**, 189 (1914).

5) J. J. Abel u. S. Kubota, *Journ. Pharm. exp. Ther.* **13**, 243 (1919).

lierten Meerschweinchenuterus ähnlich wie der Hinterlappenextrakt wirkt, und glaubten in diesem das spezifische Prinzip gefunden zu haben. Später erkannte Abel, daß das Hypophysenhormon ein wesentlich aktiverer Körper sein müsse. Er stellte dann auch mit Nagayama und mit Rouiller¹ ungleich aktivere Präparate her (Abels „Hypophysentartrat“). Hanke und Koessler² konnten zeigen, nachdem die unterschiedlichen Eigenschaften von Histamin und Hypophysenhormonen mehrfach festgestellt worden waren, daß frische Hinterlappen überhaupt kein Histamin enthalten und dieses erst beim Stehenlassen oder der unzweckmäßigen Verarbeitung auftritt.

Das Präparat von Abel und Rouiller erhöhte den Blutdruck, wirkte uteruskontrahierend und antidiuretisch. Die Hauptmerkmale des Hinterlappenextraktes schienen somit einem einzigen Hormon anzugehören. Dafür sprach auch, daß die Einwirkung von Alkali Blutdruck- wie Uteruswirkung vernichtete, erstere allerdings vollständiger. Guggenheim schienen die Argumente, die für die Einheitlichkeit des aktiven Prinzips sprachen, gewichtiger als die gegenteiligen. Er vermutete einen acylierten³ Aminoalkohol oder ein Polypeptid, doch erwiesen sich synthetische Peptamine nicht von analoger Wirkung (s. a. S. 159, 190).

Kamm und seinen Mitarbeitern gelang es nun (l.c.) eine fast völlige Trennung des blutdrucksteigernden Hormons, das erst β -Hypophamin, dann Vasopressin genannt wurde, vom uterusaktiven Oxytocin oder α -Hypophamin herbeizuführen. Es gibt jetzt eine Reihe von Handelsprodukten, die diese mehr oder weniger vollständig getrennten Hormone enthalten und die unter Markennamen, die auf die Art der Wirkung hinweisen, herausgegeben werden.

Kamm fällte aus einem mit verdünnter Essigsäure gewonnenen Extrakt die aktiven Stoffe zunächst zusammen mit den in Lösung gegangenen Albumosen mittels Ammoniumsulfat, zog dann den Niederschlag mit Eisessig aus und fällte mit Äther. Dieser neue Niederschlag enthielt fast die ganze Menge des Vasopressins mit wenig Oxytocin. Aus dem Filtrat ließ sich dagegen mittels Petroläther das Oxytocin von etwas Vasopressin begleitet ausfällen. Vasopressin wurde dann nach weiterer Reinigung in einer Aktivität (Blutdruck) erhalten, die 80mal jene des internationalen Standardpräparates (Voegtlin-Pulver)⁴ übertraf. Die

1) J. J. Abel und T. Nagayama, ebd. 15. 347 (1920). — J. J. Abel u. Ch. Rouiller, ebd. 20. 65 (1923).

2) M. T. Hanke u. K. K. Koessler, Journ. Biol. Chem. 43. 557 (1920). — H. W. Dudley, Journ. of Pharmac. 14. 295 (1919).

3) Nach W. V. Thorpe, Biochem. Journ. 20. 374 (1926), dürfte das aktive Prinzip nicht esterartige Bindungen enthalten, da Lipase die Wirksamkeit nicht aufhebt, während lipasefreies Trypsin sie zerstört.

4) Die Einheit, nach welcher jetzt die Hypophysenpräparate geeicht werden, ist

reinsten Präparate von Oxytocin waren sogar 150—200mal wirksamer (Uterus) wie die Voegtlin-Substanz. Die sehr große Empfindlichkeit des ausgeschnittenen Uterus gegenüber Histamin ist S. 190 und 686 erwähnt worden. Das „Tartrat“ von Abel soll 1000mal wirksamer als Histaminphosphat sein. Das reinste Oxytocin erregt aber empfindliche Uteruspräparate noch in Verdünnungen von 1:10 Milliarden.

Nach Kamm sollen beide Hormone Basen sein; sie diffundieren nur etwa halb so schnell wie Adrenalin, haben daher wahrscheinlich ein Molekulargewicht von ca. 600. Daß beide Prinzipien gleich schnell, ebenso schnell wie auch das antidiuretische diffundieren, hatten schon Smith und Mc Closky¹ gefunden.

Das Vasopressin besitzt vielleicht selbst eine geringe Uterusaktivität oder konnte noch nicht vom Oxytocin vollkommen getrennt werden. Es ist auch das Darmtonikum, während Oxytocin die Darmbewegungen eher hemmt. Oxytocin hat auch im Gegensatz zum Vasopressin eine ganz schwache Blutdruck-herabsetzende Wirkung (Katze, Vögel). Oxytocin ist auch das Insulin-antagonistische Prinzip der Hypophyse.

Das Ovarialhormon

Als Ovarialhormon (Menformon, Folliculin, Oestrin, Progynon und zahlreiche andere Spezialitäten-Namen) oder Östrushormon bezeichnet man jenen Stoff der Ovarien und Placenta, den man durch den Test nach Allen und Doisy (1923) nachzuweisen vermag. Auf die sehr interessante Geschichte dieses Hormons werde ich aber nicht näher eingehen, da es sich hier um einen nichtbasischen, ja überhaupt stickstofffreien Körper handelt, dem wahrscheinlich die Formel $C_{18}H_{24}O_8$ zukommt. Ob noch andere (basische?) Hormone dieses „Brunsthormon“ begleiten, ist unsicher; die unterschiedlichen therapeutischen Erfahrungen würden dafür sprechen, doch ist bisher keine sichere Test-Reaktion bekannt, um solche Begleitkörper sicherzustellen. Der Allen-Doisy-Test gibt charakteristische Änderungen der Vagina-Abstriche (verhornte Zellen, Schollenstadium) an, die nach Injektion der Extrakte bei kastrierten weiblichen Nagetieren (Mäuse, Ratten) auftreten. Das Hormon hat selbst nicht Lipoidcharakter, wie man lange annahm, findet sich aber in der Lipoidfraktion von Ovarien und Placenten.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten zusammengesetzten, stickstoffhaltigen Hormonen des Pankreas und der Hypophyse zeigt sich dieses Östrus-Hormon gegen Säuren und Laugen auch bei höherer Temperatur sehr unempfindlich. Es ist wahrscheinlich ein ungesättigtes Oxylakton, der Doppelbindung wegen gegen Oxydationsmittel weniger

die wirksame Substanz von 0,5 mg des Voegtlin-Aceton-Trockenpulvers. Diese 0,5 mg entsprechen 3,5 mg frischer Hinterlappensubstanz.

1) M. J. Smith u. W. T. Mc Closky, Journ. Pharm. exp. Therap. **24**. 391 (1925).

resistent. Man vermutet einen konstitutionellen Zusammenhang mit Sterinen und Gallensäuren¹, wodurch sich einerseits eine Beziehung zum einzigen bisher genauer definierten Vitamin, dem Vitamin D oder bestrahlten Ergosterin ergibt, andererseits zu den Herzgiften der Digitalisgruppe. Letztere wurden ebenfalls als Oxylaktone erkannt, die den Sterinen nahestehen dürften. Ihrer so ausgesprochenen selektiven pharmakologischen Wirkung wegen hat man ja früher, als man dem Chemismus der Pharmaka weniger Beachtung schenkte, die Digitalis-, Strophanthus- und ähnliche glukosidische Stoffe, den Alkaloiden angeschlossen.

Das Ovarialhormon ist seit dem Jahre 1929 von einer ganzen Reihe von Forschern kristallisiert erhalten worden (E. A. Doisy, D. C. Veler und S. Thayer; A. Butenandt; E. Dingemans, S. E. de Jongh, S. Kober und E. Laqueur; G. F. Marrian; H. Wieland, W. Straub und T. Dorfmueller; Frattini und Maino; Slawson u. a.).

Um die Charakterisierung des Hormons haben sich besonders verdient gemacht E. Laqueur (Menformon) und B. Zondek (Follikulin). S. Aschheim und B. Zondek zeigten, daß es während des größten Teils der Schwangerschaft in verhältnismäßig großer Menge im Harn erscheint, aus dem es meist gewonnen wird. Durch Fällung mit Bleiacetat kann man das Hormon jetzt aus dem Harn mitfällen und so das Ausgangsmaterial sehr konzentrieren (B. Zondek und E. Eweyk, 1930).

Im Urin von graviden Kühen wurden im Maximum 800 Mäuse-Einheiten pro Liter gefunden.² Der Gehalt schwankte je nach dem verabreichten Futter, so daß angenommen werden konnte, daß das Ovarialhormon durch das Futter einverleibt wurde.³

Sexualhormonartig wirkende thermostabile Stoffe sind tatsächlich aus vielen Pflanzen präpariert worden.⁴ Sie wurden in Analogie zu der Bezeichnung Glukokinine für die insulinartigen Pflanzenstoffe als Tokokinine bezeichnet. Auszüge aus Keimlingen, Blüten, Hefe, Kartoffelknollen, Äpfeln, Kirschen, Petersilienwurzeln, Zuckerrübensamen gaben den Allen-Doisy-Test der Brunstveränderungen am Scheidenepithel der kastrierten Mäuse, ebenso Uteruswachstum, gleich dem Ovarialhormon. Die Rohextrakte bildeten ganz ähnliche Öle, wie man sie bei der

1) In der Galle und in käuflichen gallensauren Salzen sind dem Östrushormon entsprechend wirkende Stoffe gefunden worden. Man nannte sie Thelykinine; siehe M. A. Gsell-Busse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **219**, 226 (1928). — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **139**, 328 (1929). — Klin. Wochenschr. **1928**, S. 1607.

2) Während Zondek und Aschheim in den letzten Schwangerschaftsmonaten der Frau 10000–20000 Mäuse-Einheiten pro Liter Harn fanden.

3) A. Lipschütz u. Veshnjakow, Biochem. Zeitschr. **220**, 456 (1930).

4) M. Dohrn, W. Faure, H. Poll und W. Blotvogel, Mediz. Klin. **1926**, S. 1417. — O. O. Fellner, Wien. klin. Wochenschr. **1926**, S. 1263. — E. Glimm und F. Wadehn, Biochem. Zeitschr. **179**, 3 (1926). — S. Loewe, F. Lange u. E. Spöhr, ebd. **180**, 1 (1927).

Gewinnung der Ovarialpräparate erhält. Je nach dem pflanzlichen Ausgangsmaterial wurden verschiedene Mengen wirksamer Substanz erhalten. Über die chemische Natur dieser Tokokinine scheint nichts Sicheres bekannt zu sein. Es ist durchaus fraglich, ob sie untereinander identisch sind und stofflich dem Ovarialhormon gleichen.

Hormone des Corpus luteum

Handelspräparate von Extrakten des Corpus luteum sind schon seit Jahren in therapeutischer Verwendung. Man benutzt sie vornehmlich als Antagonisten der Ovarienpräparate zur Hemmung der Menstruationsblutungen, im Klimakterium, zur Anregung der Milchsekretion und bei manchen andern Indikationen mit anscheinend guten Erfolgen. Es wurde ohne weiteres angenommen, daß auch der gelbe Körper spezifische Hormone produziere, obwohl man sichere Testobjekte nicht kannte. Erst durch die genauere Fixierung der Funktionen des Corpus luteum ist man jetzt zur quantitativen Bestimmung wirksamer Stoffe gekommen, über deren Natur aber kaum noch etwas Sicheres gesagt werden kann.

Als Funktionen des Corpus luteum wurden erkannt: der Uterusschleimhaut die Fähigkeit zu geben, das befruchtete Ei zu fixieren und zur Entwicklung zu bringen, die Ausbildung der Dezidua aus der Uterusschleimhaut, die Vollendung des Brunstzyklus u. a. Einige Zeit dachte man schon Hormone isoliert zu haben¹ und bezeichnete den die Menstruation hemmenden Anteil als Luteolipoid, da er in Äther und Aceton löslich war, das die Menstruation fördernde Prinzip als Lipamin. Letzteres war ein wasserlösliches Produkt vom Charakter eines Lecithalbumins, aus dem man einen kristallisierten Anteil abzutrennen vermochte.

In letzter Zeit glaubt man nun von verschiedener Seite durch Verfolgung bestimmter Testreaktionen spezifische Hormone des Corpus luteums definieren zu können. Allen und Corner² beschreiben ein „Progestin“, das gegen höhere Temperaturen und 2%ige Salzsäure unempfindlich ist, empfindlich aber gegen alkalische Verseifung. Die Testreaktion wurde von Clauberg³ weiter ausgebildet (Schleimhaut-Test, Dezidua-Bildung). Von Frank⁴ und Mitarbeitern werden 2 Hormone beschrieben, die durch Extraktion der Corpora lutea von Schweinen mit angesäuertem Alkohol gewonnen wurden. Neben dem Östrushormon

1) L. Seitz, H. Wintz und L. Fingerhut, Münchn. med. Wochenschr. 1914, S. 1657, 1734.

2) W. M. Allen u. G. W. Corner, Amer. Journ. Physiol. 86. 74—88. 326, 340 (1929). — 92. 174 (1930).

3) C. Clauberg, Zentralbl. f. Gynäk. 1930. S. 7. — Klin. Wochenschr. 1930, S. 2004. — H. Knaus, ebd. 1930, S. 838, 961.

4) R. T. Frank, R. G. Gustavson, H. Mc Queen u. M. Goldberger, Amer. Journ. Physiol. 90. 727 (1929).

wurde ein in Wasser lösliches, in Äther unlösliches Östrus-hemmendes Hormon nachgewiesen.

Nach Fevold¹ und Mitarbeitern sind ebenfalls 2 Hormone des Corpus luteum zu unterscheiden, das eine, „Hormon-B“ genannt ist dasjenige, das die prägraviden Umwandlungen der Uterusschleimhaut bedingt. Es ist in Äther unlöslich, in Wasser löslich, sehr empfindlich gegen Alkali. Daneben wurde das als „Relaxin“ bezeichnete Hormon beschrieben, das Relaxation d. h. Erschlaffung der Beckenmuskelbänder (Meerschweinchen) bedingt, dadurch Dehnung des Beckens. Dieses Relaxin wurde durch Extraktion der Corpora lutea mit angesäuertem Alkohol erhalten. Es ist eine stickstoffhaltige, wahrscheinlich Polypeptid-artige, sehr aktive Substanz, die gegen Hitze, Alkali und Oxydation empfindlich ist.

Testes-Hormon

Auch für das männliche Sexual-Hormon glaubt man endlich genügend verlässliche Methoden des Nachweises gefunden zu haben. Eine gewisse Beziehung zum Corpus-luteum-Hormon besteht insofern, als beide eine hormonale Sterilisierung weiblicher Versuchstiere ermöglichen.² Testesextrakte sind in den letzten Jahren vielfach auch bei Frauen therapeutisch angewandt worden, woraus aber noch nicht viel geschlossen werden kann, zumal die Extrakte eine ganze Reihe basischer Verbindungen enthalten (Über Spermin s. S. 94). Ausgesprochene pharmakodynamische Wirkungen sind an den käuflichen Testespräparaten kaum festzustellen. Sie wirken blutdrucksenkend und können vielleicht deshalb im Klimakterium von Nutzen sein. Die Hauptverwertung finden die Testesextrakte natürlich in der Therapie der männlichen Keimdrüsen-Störungen, bei sexueller Impotenz, vorzeitiger Senilität u. ä., vielfach kombiniert mit Yohimbin oder auch Strychnin.

Über den Chemismus des die männlichen Geschlechtsmerkmale beeinflussenden Hormons ist noch nichts bekannt, obwohl es eigentlich am längsten studiert wird. Man bezeichnet mitunter den 1. Juni 1889 als den Geburtstag der Endocrinologie (Organotherapie), da an diesem Tage Ch. Edw. Brown-Sequard vor der Société de Biologie in Paris jenen vielgenannten Vortrag hielt, in dem er die verjüngende Wirkung von Testikel-Injektionen schilderte. Brown-Sequard war damals ein Greis von 72 Jahren. Er hatte sich selbst Emulsionen von mit Wasser verriebenen Testikeln junger, vollreifer Tiere beigebracht. Diese Ver-

1) H. L. Fevold, F. L. Hisaw u. R. K. Meyer, Journ. Amer. Chem. Soc. : S. 3340. — Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 27. 604, 606 (1930). — Über das β -Hormon s. B. P. Wiesner u. J. S. Paté, Nature 123. 449 (1929).

2) Haberlandt soll ein solches „Infecundin“ aus Corpus luteum dargestellt haben. — Über diesen Einfluß des männlichen Sexualhormons s. W. Reiprich, Mediz. Klin. 1928. S. 728.

suche, die selbst keineswegs eindeutige Resultate brachten, fielen in eine der neuen Lehre schon recht günstige Zeit, hatte man doch eben die ersten Schilddrüsen-Implantationen durchgeführt und an Hunden den künstlichen Diabetes durch Pankreas-Entfernung hervorgerufen. So hatten die Versuche von Brown-Sequard zu weiteren Prüfungen innersekretorischer Funktionen angeregt und bald zur Entdeckung solcher Leistungen der Nebenniere und der Hypophyse (Oliver und Schäfer) geführt.

Die ursprüngliche Begründung dieses ganzen Wissenszweiges ist einige Jahrzehnte älter. Sie knüpft auch an die Funktionen der männlichen Keimdrüsen an, nämlich an die Transplantationen Bertholds (1849), der Hähnen die Hoden entfernte und in die Bauchhöhle einlegte. Die sekundären Geschlechtscharaktere blieben so durch Monate erhalten, während sie nach einfacher Kastration abänderten. Der Ausdruck „innere Sekretion“ wurde erst etwas später (1855) durch Claude Bernard geprägt, der das Glykogen als das innere Sekret der Leber bezeichnete.

Als „Entdecker“ des männlichen Sexualhormons werden jetzt eine Mehrzahl von Forschergruppen bezeichnet, die mit gereinigteren Extrakten brauchbare Test-Methoden einführten. Wir nennen die Amerikaner Gallagher, Koch, Mc Gee und Moore¹, die Deutschen Loewe und Voss², die Holländer der Schule E. Laqueurs.³ Dodds und Mitarbeiter⁴ beschreiben eine Reindarstellung des Testikelhormons aus Tiertestikeln und Männerurin. Es scheint lipoidartig zu sein; es wird durch Pepsin, Trypsin und durch Oxydation zerstört, widersteht aber dem Kochen mit Säuren und Alkalien. Im gereinigten Zustand kann es im Hochvakuum destilliert werden.

Die Ursache der ungenügenden Erfolge aller früherer Forscher liegt einmal darin, daß man mit zu geringen Hormonmengen arbeitete, dann aber auch an zu langsam reagierenden Testobjekten. Nach Loewe und Voss reagiert am schnellsten die Vesikulardrüse (Samenblase), dann die Prostata, an denen man Regenerationen bestimmter Zellen sehr rasch konstatieren kann (zytologischer Regenerationstest, Mitosentest). Verwendbar ist ferner das Wachstum des Kamms am kastrierten Hahn (Funk, Koch), oder normaler und kastrierter Hennen⁵ (E. Laqueur).

1) T. F. Gallagher u. F. C. Koch, Journ. Biol. Chem. **84**, 495 (1929). — C. R. Moore u. T. F. Gallagher, Amer. Journ. Physiol. **89**, 388 (1929). — C. Funk, F. Harrow u. A. Lejwa, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **26**, 569 (1929).

2) S. Loewe u. H. E. Voss, Deutsche med. Wochenschr. **1930**, S. 204, 1256. — Klin. Wochenschr. **1930**, S. 481, 1407.

3) J. Freund, S. E. de Jongh, E. Laqueur u. A. P. W. Münch, Klin. Wochschr. **1930**, S. 772, 1871.

4) E. C. Dodds, A. Greenwood, H. Allan u. J. Gallimore, Biochem. Journ. **24**, 1031 (1930).

5) Die Wirkung der Geschlechtshormone auf ein bestimmtes Organ ist unabhängig vom Geschlecht des Trägers dieser Organe.

Loewe nennt das Testes-Hormon Androkinin. Er bezeichnet es als verfrüht, chemische Analogien zum Ovarialhormon zu ziehen und es als Lipoid oder lipoidartig anzusehen. Es ist wohl in organischen Lösungsmitteln löslich, hat aber „eine wesentlich größere Hinneigung zu wässerigen Lösungsmitteln“ als das weibliche Hormon. „Die Möglichkeit, daß neben dem fördernden, ausprägenden Androkinin in Analogie zu dem Corpus-luteum-Hormon des Weibchens noch ein 2. männliches Sexualhormon¹ von einem Teilapparat der Hodeninkretion erzeugt wird, muß vorsichtigerweise noch offengelassen werden.“²

Das Androkinin kommt außer in der Keimdrüse und im Urin normaler, geschlechtsreifer Männer auch noch im Blute vor, es wurde aber auch im Pflanzenreich konstatiert und zwar in männlichen Blüten³ (Weidenkätzchen, Birkenkätzchen) und in der Hefe.

Nebenschilddrüse (Parathyreoidea). Beim Menschen bilden die Epithelkörperchen, wie man diese kleinen Drüsen auch nennt, 2 Paare von linsenförmigen, der Schilddrüse eng anliegenden Gewebstücke, von denen das äußere Paar erst 1880 von Sandström, daß innere erst 1895 von Kohn entdeckt wurde. Damals wurde auch die physiologische Rolle dieser winzigen Organe erkannt, nachdem Kocher und Reverdin die ersten Fälle von Tetanie beschrieben hatten, die durch vollständige Entfernung der Schilddrüsengewebe bei Kropfoperationen beobachtet worden waren.

Später fand man, daß die Tetanie mit einem Herabsinken des Kalkgehalts des Blutes zusammenhängt und das Extrakte der Nebenschilddrüsen diesen Kalkgehalt wieder zur Norm zu bringen vermögen. Mikrokalk-Bestimmungen im Blute von Hunden nach Injektion von Extrakten wurden damit zum Test für das gesuchte Hormon. Dieses konnte von Collip und Mitarbeitern⁴ in einem weitgehend gereinigten Zustand gewonnen werden. Es besitzt Albumosen-Charakter, ist kochbeständig, löslich in 50 %igem Alkohol, in verdünnten Säuren und Alkalien.

Nebennieren-Rinde (s. a. S. 63 und 820). Die sogleich vom Mark getrennte Rinde ist frei von Adrenalin. Die Wirkung der Rinden-Extrakte ähneln jenen des Cholins⁵, sie erniedrigen z. B. auch den Blutdruck im Gegensatz zum adrenalinhaltigen Nebennieren-(Mark)-Extrakt.

Als wirksam, d. h. das spezifische Hormon enthaltend, werden Extrakte angesehen, die bei nebennierenlosen Tieren die Ausfaller-

1) Das Hormon des Hypophysenvorderlappens ist auch dem männlichen Sexualhormon übergeordnet und gibt den Antrieb zur Ausbildung der männlichen Keimdrüsen.

2) S. Loewe, Mediz. Welt. 1930, S. 1351.

3) S. Loewe, H. E. Voss, F. Lange u. E. Spohr, Endokrinologie 1. 39 (1928).

4) J. B. Collip, Journ. Biol. Chem. 63. 395 (1925). — J. B. Collip, E. P. Clark u. J. W. Scott, ebd. 63. 439. — 64. 485. — 66. 133 (1925).

5) Über Unterschiede der Wirkung s. Y. Oda, Fol. endocrin. jap. 4. 47 (1928). — Nishimura, ebd. 4. 87 (1928).

scheinungen günstig beeinflussen. Man hat mit neueren Präparaten auch bei der Addison'schen Krankheit Erfolge gesehen.¹ Die Präparate wirken auch oral gegeben. Obwohl das Anwendungsgebiet nicht groß ist, sind schon eine ganze Reihe von Präparaten empfohlen worden (Interrenin, Interrenalin, Cortin², Corticin, Pneumin u. a.). Das Interrenin von Goldzieher³ ist ein amorphes Pulver, unlöslich in Wasser, Äther und Chloroform, sowie schwachem Alkali, in Alkohol und verdünnten Säuren leicht löslich. Die Base enthält 13,3% N und 1,3% S. Es zeigt einen deutlichen Antagonismus gegenüber Adrenalin.

Sekretin (s. a. S. 62, 188, 812). Das von Bayliss und Starling (1902) definierte Produkt der Schleimhaut von Duodenum und Dünndarm hat die Eigenschaft auf dem Blutwege in die Pankreasdrüse zu gelangen und dort die Sekretion des Bauchspeichels zu erregen. Die ursprüngliche Ansicht, daß zunächst ein Prosekretin im Darmepithel enthalten sei, das erst durch die Säure des Extraktionsmittels in das Sekretin umgewandelt werde, wurde wiederholt bekämpft. Sie trifft offenbar nicht zu, da Mellanby⁴ das Sekretin selbst durch Alkoholextraktion und Absorption an Gallensäuren in weitgehend gereinigtem Zustand gewinnen konnte. Von diesem Präparat konnten schon Bruchteile eines Gramms mächtige Pankreassaft-Sekretion hervorrufen. Es wirkte auch nicht Blutdruckerniedrigend, wie die älteren Präparate.

Nach Mellanby ist Sekretin ein Phosphor enthaltendes Polypeptid, etwas löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol, Äther und Aceton, leicht löslich in verdünntem Alkali. Oral verabreicht ist es wirkungslos, da es durch Verdauungsfermente zerstört wird. Nach Takács⁵ enthält nach der Pikratmethode hergestelltes Sekretin 9—10% Stickstoff, aber keinen Phosphor. Die bisher dargestellten Sekretine sind sehr wahrscheinlich noch nicht einheitliche Substanzen.

Über das Darmperistaltikhormon Hormonal (und Neohormonal) s. S. 62. Nach Zuelzer⁶ enthält Hormonal nur geringe Mengen Cholin, daneben einen von diesem verschiedenen aktiven Körper. Über ein Darmhormonpräparat, das Neohormonal und Hypophysenhinterlappen-Extrakt an Peristaltik-erregender Wirkung übertreffen soll, berichtet S. Ochi.⁷

1) H. Lange, Deutsche med. Wochenschr. 1928, S. 1786. — J. M. Rogoff und G. N. Stewart, Journ. Amer. Med. Assoc. 1929, S. 1570.

2) F. A. Hartman, K. A. Brownell. W. E. Hartman, C. Dean, C. G. McArthur, F. R. Griffith, Amer. Journ. Physiol. 86. 353, 360 (1928).

3) M. Goldzieher, Klin. Wochenschr. 1928, S. 1124.

4) J. Mellanby u. G. Huggett, Journ. of Physiol. 61. 122 (1926). — J. Mellanby, ebd. 66. 1 (1928).

5) L. Takács, Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 63. 553 (1928).

6) G. Zuelzer, Mediz. Klin. 1926, S. 850.

7) S. Ochi, Mitteil. med. Akad. Kioto 4. 33 (1930). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 55. 789 (1930).

Dem Hypophysenhinterlappen-Extrakt kommt unter anderem auch die Fähigkeit zu, die Gallenblase zur Kontraktion zu bringen und zu entleeren. Nach Jv̄y und Oldberg¹ kann man auch durch Extraktion von tierischen Därmen eine ähnlich wirkende hormonale Substanz gewinnen, die nicht mit Histamin oder Cholin identisch ist, mit Sekretin aber einige Ähnlichkeit besitzt. Sie wurde „Cholecystokinin“ genannt. Sie ist in Mengen von 2,2 mg wirksam gefunden worden in Präparaten, die vom eigentlichen Sekretin und von der geferweiternden Substanz (Vasodilatin, Dilatin, s. a. S. 188) getrennt wurden. Aus anderen Organen (Magen, Leber, Niere, Milz) war diese Substanz nicht erhältlich.

Man hat aber besonders in den letzten Jahren auch in diesen Organen Hormone angegeben.

Magenhormone. Als Gastrin bezeichnete man ein ebenfalls dem Sekretin ähnliches Produkt, das man aus verschiedenen Teilen des Magens und Pylorus extrahierte und dessen Injektion Sekretion des Magensaftes auslöste. Es ist kochbeständig und ähnelt weitgehend in seinen Eigenschaften dem Histamin (s. a. S. 188), von dessen Sekretions-erregenden Fähigkeiten in den letzten Jahren zur Diagnostik der Magenkrankheiten weitgehend Gebrauch gemacht wird.

Magenprparate werden neuestens an Stelle von jenen aus Leber auch zur Behandlung der perniziösen Anämie mit Erfolg verwendet. Man darf also annehmen, da hier die gleichen wirksamen Stoffe vorhanden sind. Mitunter reagieren leberrefraktre Fälle noch auf Pulver aus getrockneten Magen. Da die perniziöse Anämie meist gleichzeitig mit Pepsin-Salzsäure-Präparaten zu behandeln ist, hat es den Anschein, da die Magenprparate auer dem Leberhormon noch einen Faktor enthalten, der substituierend in die geschädigte Magensaftproduktion eingreift.²

Leberhormone. Da in der Leber die mannigfachsten chemischen Umsätze erfolgen, mu man bei der Fixierung des Begriffes Leberhormon besonders vorsichtig sein. Wir haben S. 818 schon auf die Begriffsverwirrung hinsichtlich der Benennung der Hormone nach Ursprungs- und Erfolgsorgan hingewiesen. So hat Zuelzer sein Hormonal, das Darm-Peristaltikhormon, erst aus Magen- und Darmschleimhaut, später hauptsächlich aus der Milz gewonnen. Sein Herzhormon Eutonon ist ein aus der Leber gewonnener eiweifreier, kochbestndiger Stoff, der allerdings keine einheitliche Substanz darstellt. Es handelt sich nach Zuelzer³ um einen basischen Körper, der keine Ninhydrinreaktion gibt,

1) A. C. Jv̄y u. E. Oldberg, Amer. Journ. Physiol. **86**. 599 (1928). — A. C. Jv̄y, G. Kloster, H. C. Lueth und G. Drewyer, ebd. **91**. 336 (1929).

2) ber das Rennin s. The Lancet, **119**. 809 (1930).

3) G. Zuelzer, Mediz. Klin. **1928**, S. 571.

durch Tannin und Pikrinsäure gefällt wird. Rotfärbung mit Diazobenzolsulfosäure und Soda, positive Guanidinreaktion nach Sakaguchi. Das isolierte, zum Stillstand gekommene Froschherz wird wieder zum Schlagen gebracht. Ebenso kann die durch Acetylcholin bedingte Vergiftung des Herzens wieder rückgängig gemacht werden. Eutonon wurde gegen Angina pectoris, Herzmuskelerkrankungen, akute Infektionskrankheiten u. a. empfohlen.¹

Als internes Sekret der Leber ist, wie schon früher bemerkt, das Glykogen von Claude Bernard bezeichnet worden; man ist neuerdings sogar soweit gegangen, den Traubenzucker ein Hormon der Leber zu nennen.²

Zu den wichtigsten Fortschritten der modernen Therapie gehört dagegen der Nachweis, daß vornehmlich in der Leber ein Stoff auftritt, der bei den von der perniziösen Anämie Befallenen meist eine ansehnliche Lebensverlängerung durch eine starke Wiedervermehrung der roten Blutkörperchen herbeiführt. Ganz spezifisch für die Leber ist diese kurative Verbindung nicht, da sie außer im Magen (s. oben) auch in der Niere und im Muskelfleisch vorkommen muß, entsprechend den beobachteten Heilerfolgen. Es ist aber selbst bei Lebernahrung nötig, täglich große Mengen, 300—600 g Leber einzunehmen, weshalb praktisch nur Leber und Magen verwendet werden, bzw. konzentrierte Extrakte, die seit Aufkommen dieser Therapie³ in Form zahlreicher Handelspräparate erhältlich sind.

Die Erforschung der wirksamen Substanz ist dadurch erschwert, daß es keine Methode der tierexperimentellen Kontrolle der Wirkung gibt. Man ist auf den sogenannten Retikulozytentest angewiesen, indem man bei der Behandlung am kranken Menschen das Ansteigen der Zahl der jungen roten Blutkörperchen (Retikulozyten) und deren Umwandlung in Erythrocyten beobachtet. Nach mehrmonatlicher Behandlung steigt deren Zahl auf die Norm.⁴

Die wirksame Substanz ist eine kochbeständige, wahrscheinlich verhältnismäßig einfache Base, jedenfalls kein durch Verdauungsfermente

1) G. Zuelzer, *Med. Klin.* **1930**, S. 695. — H. Salomon u. G. Zuelzer, *Zeitschr. ges. exp. Mediz.* **66**, 291 (1929).

2) F. Fischler, *Münchn. med. Wochenschr.* **1925**, S. 645. — E. Grafe und F. Meythaler, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **125**, 181 (1927). — Traubenzucker als Hormon der Insulinsekretion. Siehe dagegen E. Geiger, *Klin. Wochenschr.* **1927**, S. 2001.

3) Der Urheber dieser Therapie ist Whipple, der 1925 mit Hooper und Robschiet die entscheidenden Beobachtungen an anämisch gemachten Hunden durchführte. Eine praktische Anwendung fand die Therapie zuerst durch G. R. Minot und W. P. Murphy, *Journ. Amer. Med. Assoc.* **1927**, III, 759.

4) Aus der außerordentlich groß gewordenen Literatur über die Lebertherapie sei deren Verteidigung gegen verschiedene Einwürfe durch W. P. Murphy u. H. Brugsch, *Münchn. med. Wochenschr.* **1930**, S. 1517, zitiert.

inaktiv werdendes höheres Peptid (Albumose), was ja schon daraus zu ersehen ist, daß auch gebratene Leber den Heileffekt erzielen läßt. Man hat auch hier wieder an Histamin gedacht oder doch an Abbauprodukte des Histidins.¹ Tatsächlich ist Histamin auf die Regeneration der Blutkörperchen nicht ohne Einfluß. Man hat bei dieser Gelegenheit die Verwendung verhältnismäßig hoher oraler Histamindosen für therapeutische Zwecke kennengelernt (Anämien, Krebskachexie, s. S. 687). Edlbacher und Kraus² fanden in Leberextrakten und nicht in solchen aus anderen Organen ein Ferment, das sie Histidase nennen, das 1 Molekül l-Histidin so spaltet, daß d-Glutaminsäure, Ameisensäure neben 2 Molekülen Ammoniak entsteht. Dabei sind Zwischenstufen anzunehmen, so Pyrrolidonsäure, aus der sich die Glutaminsäure bilden dürfte. Amerikanische Forscher sind gleichzeitig der Natur des blutregenerierenden Hormons näher gekommen. Vielleicht bestehen Beziehungen zu den eben geschilderten Ergebnissen. Cohn, Mc Meekin und Minot³ kamen unter Benutzung des Retikuloeytentestes endlich zu Präparaten, von denen schon 0,6 g intravenös gegeben intensive Aktivität zeigten. Die Verbindung dürfte danach ein sekundäres oder tertiäres Amin sein mit ca. 10,8% Stickstoff. Es schien sich um eine Verbindung mit Pyrrol- oder Pyridinringen zu handeln, nicht um ein Purin- oder Pyrimidinderivat.

West und Howe⁴ haben aus der aktiven Leberfraktion eine sauer reagierende Verbindung isoliert, die kristallisierende Derivate (Chininsalz) lieferte. Die Möglichkeit der Beimengung der aktiven Substanz an die kristallisierte ist noch nicht völlig ausgeschlossen. Aus der Analyse des Chininsalzes ergab sich eine Formel $C_{10}H_{18}N_2O_6$, die 10,6% Stickstoff, also etwa ebensoviel wie die Base von Cohn und Mitarbeitern, verlangen würde.

Diese therapeutisch als wirksam erkannte Verbindung wurde so dargestellt, daß sie nach verschiedenen Reinigungsvorgängen durch Phosphorwolframsäure gefällt wurde. Sie ist in verdünntem Alkohol und in Wasser löslich, enthält keine freien Aminosäuren, doch entsteht bei der Hydrolyse β -Oxyglutaminsäure, $C_5H_9NO_5$. Falls die Formel $C_{10}H_{18}N_2O_6$ zurecht besteht und es sich um ein Peptid aus 2 Komponenten handelt,

1) K. Felix, Refer. eines Vortrags, s. Münchn. med. Wochenschr. 1928 S. 1573. — Felix und Frühwein berichteten 1928 auf der 90. Naturforschervers. in Hamburg, sie hätten den wirksamen Stoff in der Histidinfraktion gefunden. Die Konzentration war so weit gediehen, daß 50 mg dieses Präparates 200 g Leber im kurativen Effekt zu ersetzen vermochten. Es gab von Erweißreaktionen nur noch die Diazoreaktion. Die roten Blutkörperchen sind sehr reich an Histidin, daher lagen solche Beziehungen nahe.

2) S. Edlbacher u. J. Kraus, Zeitschr. f. physiol. Chem. 191. 225 (1930). — S. Edlbacher, ebd. 157. 106 (1926).

3) E. J. Cohn, T. L. Mc Meekin u. G. R. Minot, Journ. Biol. Chem. 87. No. 2 (1930).

4) R. West u. M. Howe, ebd. 88. 427 (1930).

würde auf die 2. Komponente die Formel $C_5H_{11}NO_2$ entfallen, das ist jene, die den isomeren Valeriansäuren, dem Betain und dem von uns als nicht einheitlich betrachteten „Oridin“ (s. S. 812) entspricht¹.

Nierenhormone. Wie eben bemerkt, hat man das blutregenerierende Leberhormon auch in der Niere gefunden, bzw. mit Nierendiat ähnliche Heilwirkungen gesehen. Nach Kobayashi² wirken Nierenextrakte bei Kaninchen diuretisch. Das wirksame Prinzip, das hauptsächlich in der Nierenrinde angenommen wird, erhöht den Hämoglobingehalt und die Erythrocytenzahl des Blutes, die diuretische Wirkung geht aber beim Kochen verloren.

Milzhormone. Über den Cholingehalt (s. a. Lienin S. 63) der Milz und des aus ihr gewonnenen Hormonals war schon die Rede. Neuerdings sind verschiedentlich Milzpräparate im Handel erschienen, die man bei Blutkrankheiten und bei Tuberkulose therapeutisch zu verwenden sucht. Näheres über einen solchen spezifischen Heilstoff der Milz ist aber nicht bekannt geworden. Über diese Milztherapie bei Tuberkulösen berichteten Bayle 1925, Armand-Delille, Fliegel 1928, P. Rutters und A. Kamsler 1929, R. Herrmann 1930. Es wird angenommen, daß sowohl Vermehrung der roten Blutkörperchen, als auch andererseits Abbau stattfinden kann (Hypererythrocytose, Polycythämie). Die Beeinflussung des roten wie des weißen Blutbilds scheint komplexer Art zu sein.

Wenig bestimmtes weiß man auch über die schon längere Zeit therapeutisch verwendeten wahrscheinlich hormonalen Produkte der Zirbel- und der Thymusdrüse. Chemisches über ein Epiphysenhormon ist nichts bekannt. Die Wirkungen der Extrakte der Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Epiphysis) sind hauptsächlich deswegen interessant, weil man unzweifelhafte Erfolge in der Herabsetzung des Sexualtriebs erzielte, insbesondere bei Hypererotismus mancher Psychopathen (Schizophrenie). Wie die Unterfunktion der Geschlechtsdrüsen meist mit Verfettung (Eunuchen!) einhergeht, führt die überreizte Geschlechtssphäre, Masturbationstrieb und übermäßige Onanie oft zu Abmagerung, der die Epiphysenextrakte ebenfalls entgegenwirken sollen.³

1) Japanische Autoren, A. Sato und Mitarbeiter, haben im Tohoku Journ. of exp. Med. eine Serie von Arbeiten veröffentlicht, in denen sie das Yakriton, daß „entgiftende Hormon der Leber“ in seinen Eigenschaften beschreiben. Dieses Yakriton soll den Harnstoff-Stoffwechsel beherrschen und die Ammoniakbildung regulieren. Referate s. Chem. Zentralbl. 1929, II. 1171, 1807, 3024.

2) K. Kobayashi, Journ. orient. Mediz. 9. 43 (1928). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 48. 706 (1928).

3) O. Marburg, Arb. Neurolog. Institut. Wien. 23. H. 1 (1920). — C. v. Noorden, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1391. — Nach O. Marburg, Wien. klin. Wochenschr. 1924. S. 1017 eignen sich Epiphysenextrakte zur Herabsetzung des Hirndrucks.

Die Thymusdrüse degeneriert nach der Pubertät. Das Auftreten spezifischer Hormone im geschlechtsreifen Alter ist daher nicht sehr wahrscheinlich. Eine leicht reproduzierbare Testreaktion kennt man ebenso wenig wie für die Epiphysenextrakte. Therapeutisch waren aber einige Eigenschaften der Extrakte von Interesse. So hat man öfters Erfolge in der Dermatologie (Psoriasis) gesehen, bei Basedow; es scheint die Muskelermüdung günstig beeinflußt zu werden, die Heilung von Knochenbrüchen, Wachstumsstörungen; die Wirkung der Hypophysenextrakte in der Geburtshilfe soll gemildert werden (Eröffnungsperiode).

Neuerdings wird auch versucht spezifische Thymussubstanzen besser zu definieren. So hat Nitschke¹ angegeben, daß aus Kalbsthymus ein Stoff, der den Calciumspiegel des Blutes und ein anderer, der den Phosphatspiegel erniedrigt, gewonnen werden kann. Die Verbindungen sind alkali-, säure- und kochbeständig. Sie wurden übrigens auch im Thymus, in der Milz und in Lymphknoten des Rindes nachgewiesen. Kaninchen injiziert sind sie stark toxisch, verändern nicht nur den Mineralstoffgehalt des Blutes, sondern machen auch anämisch, lösen Krämpfe aus usw.

Als „Thymocrescin“ bezeichnet L. Asher einen das Wachstum regulierenden Stoff der Thymusdrüse, der auch eine bessere Entwicklung der Sexualorgane herbeiführt.²

So ist kaum ein Organ und eine Drüse zu nennen, bei denen nicht Hormone wenigstens vermutet werden. Selbst in den Speicheldrüsen will man jetzt solche konstatiert haben, wenigstens behaupten Urechia und Mitarbeiter³ mit Extrakten aus Rinderspeicheldrüsen insulinähnliche Wirkungen bei Diabetikern beobachtet zu haben. Auch konnte bei den Versuchspersonen starkes Hungergefühl erzeugt werden.

Wiederholt sind Mammaextrakte geprüft worden. Die Placenta enthält neben unspezifischen wehenerregenden, gerinnungshemmenden und blutdruckherabsetzenden Stoffen auch Sexual-Hormone, die aber mit den schon genannten identisch sein dürften.⁴ Über das histaminartige Hauthormon s. S. 819, über das vermeintliche Hormon der spontanen Uteruskontraktion s. Vögel und Margolina.⁵

1) A. Nitschke, Zeitschr. ges. exp. Mediz. **65**. 637 (1929). — Klin. Wochenschr. **1929**, S. 794.

2) C. Müller, Klin. Wochenschr. **1930**, S. 1967. — P. Ratti, Biochem. Zeitschr. **223**. 100 (1930). — L. Asher u. V. W. Nowinski, Klin. Wochenschr. **1930**, S. 986.

3) C. J. Urechia, Ciocanelli und Retezeanu, Compt. rend. Soc. Biol. **104**. 595 (1930).

4) Ein von Wiesner und Patel (Edinburg) erhaltenes Präparat wurde von Collip weiter gereinigt und daraus ein kristallisierendes Hormon gewonnen, das das Ovarium stimuliert, aber mit den Hormonen des Hypophysenvorderlappens nicht ganz übereinstimmt. — J. B. Collip, Journ. Canad. Med. Assoc. **22**. 215, 761 (1930).

5) J. Vögel u. N. Margolina. Arch. f. Gynäkol. **135**. 478 (1928).

Begreiflicherweise hat diese Flut neuer Hormone mancherorts Zweifel an deren spezifischer Art hervorgerufen. So hat Weichardt¹ die im folgenden noch zu besprechenden Reizstoffe aus Gehirn, Herz und Muskeln nicht als Hormone anerkannt; er weist darauf hin, daß er schon vor 25 Jahren gefunden habe, daß in den Muskelgeweben Stoffe entstehen, die bei der Betätigung des Muskels zunehmen und die Leistungssteigerung bewirken. Es handle sich aber um bloße Spaltprodukte.

Ein Erregungsstoff im Gehirn ist gleichzeitig und unabhängig von Haberlandt² und von Steinach³ beschrieben worden. Nach Haberlandt ist dieser Reizstoff auch im Rückenmark und Kleinhirn enthalten, nach Steinach auch im Vorderlappen der Hypophyse. Er ist wasserlöslich und dialysierbar, unlöslich in Alkohol und Äther, hitzeempfindlich. Er erhöht bedeutend die Reflexerregbarkeit bei Fröschen, auch bei Meer-schweinchen, die schon bei oraler Einnahme von Gehirnextrakten oder von Rinderhirn lebhafter, interessierter werden, glänzendere Augen bekommen. Haberlandt meint, daß nun der Organtherapie bei Erkrankungen des Zentralnervensystems eine wissenschaftliche Grundlage gegeben sei. Eine solche ist früher wiederholt angeregt worden. Wie skeptisch man aber solchen Empfehlungen gegenüberstand, zeigt etwa die Äußerung von E. Poulsson in seinem sehr verbreiteten „Lehrbuch der Pharmakologie“, 5. Aufl. S. 434 (1920):

„Allerlei mystische Vorstellungen sind durch die Organtherapie aufs neue zum Leben erweckt worden und rührige Fabrikanten kommen bereitwillig jedem Verlangen nach einem spezifischen Heilmittel entgegen. So stehen zur Verfügung: Cerebrin gegen Gehirnkrankheiten, Pulmonin gegen Pneumonie und Tuberkulose, Oculin gegen Augenkrankheiten, Prostatin gegen Prostatahypertrophie, Nierentabletten gegen Nephritis usw.; eine Kritik dieser Absurditäten ist überflüssig.“ In späteren Auflagen [siehe 8. Aufl. S. 435, (1928)] ist dieser Passus weggelassen und an dessen Stelle werden die Erfolge mit der Lebertherapie bei perniziöser Anämie gewürdigt.

Schon vor Veröffentlichung der Arbeiten von Haberlandt und Steinach sind in den letzten Jahren mit Hirnpräparaten bei Erkrankungen des Zentralnervensystems Erfolge beschrieben worden, so von Bier und Gehrke⁴, Rosin⁵ (Paralysis agitans), Lampl⁶ (Encephalitis

1) W. Weichardt, Deutsche med. Wochenschr. 1930, S. 258. — s. a. E. T. Oppenheimer, Amer. Journ. Physiol. 90. 656 (1929).

2) L. Haberlandt, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 223. 171 (1929). — Mediz. Klin. 1929, S. 1961. — Münchn. med. Wochenschr. 1929, S. 1240. — 1930, S. 1523.

3) E. Steinach, Mediz. Klin. 1929, S. 1273. — E. Steinach u. H. Kun, ebd. 1930, S. 119.

4) A. Bier u. A. Gehrke, Münchn. med. Wochenschr. 1929, S. 1027, 1042.

5) H. Rosin, Deutsche med. Wochenschr. 1927, S. 1228.

6) O. Lampl, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 111. 133 (1929).

epidemica), Theilhaber¹ (Implantationsversuche), E. Schilf² (Versuch an Hunden) und früher schon von Felkin 1894, Briand 1898, Guirand 1907 bei Neurasthenie, Epilepsie, Erschöpfung.³

Über diuretisch wirkende Hirnhormone schrieb Olivet.⁴ Sie werden als Hormone des Zwischenhirn-Zentrums bezeichnet und bilden nach Olivet einen der extrarenalen Faktoren, die die Nierensekretion steuern.

Herz- und Kreislaufhormone. Man nimmt jetzt meist an, daß der Herzmuskel direkt, nicht erst durch Vermittlung nervöser Elemente reizempfindlich ist. Die Erregung beginnt normalerweise im Sinusknoten (Keith-Flackscher Knoten) und pflanzt sich durch das sogenannte Reizleitungssystem (Aschoff-Tawara-Knoten, His'sches Bündel) fort. Woher die Reize kommen, die auch bei völliger Loslösung des Herzens von allen Nerven die eigenartige rhythmische Bewegung auslösen, die also im Herzen selbst ihren Ursprung haben müssen, blieb strittig. Th. W. Engelmann hielt die Stoffwechselprodukte des Herzmuskels für jene Reizsubstanzen. H. E. Hering bezeichnete die bei der Muskularbeit gebildete Kohlensäure schon als einen im Sinne eines Hormons wirkenden Reizstoff, der die Funktionen der Reizleitungsbahn anregt. Das waren aber Ansichten, denen experimentelle Grundlagen fehlten.

Die experimentelle Begründung der Annahme von hormonalen, im Herzen gebildeten, das Herz anregenden Reizstoffen versuchten neuerdings Demoor⁵, Haberlandt⁶, Zwaardemaker⁷ und Loewi.⁸ Über Eutonon s. S. 846.

1) A. Theilhaber, Münchn. med. Wochenschr. 1929, S. 1241.

2) E. Schilf, Deutsche med. Wochenschr. 1929, S. 693.

3) Literatur s. bei Haberlandt l. c. — Siehe auch die Zusammenstellung über die physiologischen Grundlagen der cerebralen Opothérapie von J. Mouzon, La Presse Médic. 1930, S. 420. — Intracerebral gebildete Reiz- und Hemmungsstoffe nahm auch schon C. S. Sherrington an, Proc. Roy. Soc. London 97. 519 (1925).

4) J. Olivet, Münchn. med. Wochenschr. 1930, S. 58.

5) J. Demoor, Soc. Scienc. méd. et nat. Bruxelles 1922. — Arch. intern. de Physiol. 20. 29, 446 (1922). — 21. 113 (1923). — 23. 121, 573 (1924). — J. Demoor und P. Rylant, ebd. 27. 1, 22, 397 (1926). — 29. 391 (1927). — Compt. rend. Soc. Biol. 93. 814, 1239 (1925). — 97. 726 (1927).

6) L. Haberlandt, Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger). — 216. 778, 789 (1927). — 218. 129 (1927). — 219. 279. — 220. 203 (1928). — 222. 259, 670 (1929). — 224. 741. — 225. 384 (1930). — Mediz. Klin. 1927, S. 1732. — 1928, S. 22, 575, 577, 1794. — 1929, S. 337, 560, — 1930, S. 317. — Klin. Wochenschr. 1924, S. 1631. — 1925, S. 1778. — 1926, S. 654, 1522. — 1927, S. 1147, 2099, 2144. — 1928, S. 942. — Ergebn. d. Physiol. 25. 86 (1926). — Das Herzshormon der Herzbewegung. Berlin und Wien 1927.

7) H. Zwaardemaker, Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger). 213. 757 (1926). — 217. 1, 459 (1927). — 218. 354, 568 (1928). — 221. 455 (1929). — H. Zwaardemaker u. Ph. Arons, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 71. II. 1111 (1927). — H. G. K. Westenbrink u. Ph. Arons, Arch. Néerl. Physiol. 14. 394 (1929).

8) O. Loewi u. Mitarb., Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger). 189. 239 (1921). —

Demoor stellte aus der rechten Vorkammer des Hundeherzens Extrakte her, die auf den Vorhof des Kaninchens pulsauslösend, pulsbeschleunigend und pulsverstärkend wirkten. Extrakte des Sinusknotens erzeugten am isolierten linken Vorhof Kontraktionen. Den im Sinusknoten angenommenen Reizstoff nannte Demoor „substance active“.

Haberlandt gewann seine Extrakte aus Froschherzen. Mit Ringer-Lösung aus dem Sinusteil erhaltene bezeichnete er als „Sinusringer“, aus dem Atrio-Ventrikularknoten gewonnene als „Basisringer“. Das im Sinusringer angenommene Sinushormon konnte unter anderem den schon 2—3 Tage stillstehenden Ventrikel des Froschherzens wieder zum Schlagen bringen. Weniger wirksam erwies sich ein Extrakt, der nicht aus den schlagenden Herzteilen, sondern aus dem ganzen, zerstückelten Herzen gewonnen wurde. Alle Extrakte sollen das gleiche Hormon enthalten, das innerhalb der ganzen Bahn der Reizerzeugung und Reizleitung, besonders aber in den Gebieten der Knoten sich bemerkbar macht.¹

Haberlandt verteidigte den Hormoncharakter seiner Präparate durch den Hinweis, daß sie 1. alle Erregungsmöglichkeiten des Herzmuskels gleichzeitig erhöhen, 2. erst nach einer gewissen Latenzzeit wirken, dann anhaltender; 3. das Hormon sei kein Eiweißkörper, da es in Alkohol übergehe, auch kein Lipoid, da es nicht löslich in Äther sei, dagegen hitzebeständig wie andere Hormone, dialysabel, somit nicht hochmolekular. 4. Identität der Wirkungen der Extrakte aus verschiedenen Herzteilen (Knoten). 5. Optimale Wirkung: keine Einwirkung auf normale Herztätigkeit, stärkt nur verminderte Leistung. 6. Keine Identität mit Adrenalin; 7. auch nicht mit den Herznervenzellen von O. Loewi, [auch nicht mit Histamin (s. unten)].

Schon Howell konnte zeigen, daß nicht nur das isolierte Herz durch die Perfusionflüssigkeit (Ringer) beeinflusst wird, sondern umgekehrt auch das schlagende Herz die Perfusionsflüssigkeit verändern kann. So erzeugt Vagus-Erregung erhöhten Kalium-Gehalt, Erregung des Sympathikus Vermehrung des Calciums. O. Loewi hat dann weiter bewiesen, daß nach solchen Reizen der Herznerven sich Stoffe aus dem Herzen extrahieren lassen, die nun selbst auf andere Herzen im Sinne dieser

204, 629. — 206, 123 (1924). — O. Loewi u. E. Navratil, *Klin. Wochenschr.* 1926, S. 894. — E. Engelhart u. O. Loewi, *Arch. intern. Pharmac. Thé.* 38, 287 (1930). — Zusammenfassende Darstellungen s. H. Rosin, *Deutsche med. Wochenschr.* 1928, S. 1130. — J. Mouzon, *La Presse Méd.* 1928, S. 582.

1) Nach Kemal Djenab und A. Mouchet, *Bull. Acad. Méd.* 93, 60 (1925), entstehen solche Reizstoffe auch im His'schen Bündel. Dieses Herzhormon ist also kein „endokrines Sekret“, sondern entstammt Organen (Herzknoten), die morphologisch definiert werden als „Gemenge von jungen, protoplasmareichen, wenig quergestreiften Muskelfasern mit vielen Kernen, mit Nervenzellen, Nervenfasern untermischt, in ein lockeres, glykogenreiches Gewebe eingebettet“ (Rosin, l. c.).

Reize reagieren. Reizung des Vagus läßt einen „Vagusstoff“¹ entstehen, der seinem Verhalten nach Acetylcholin sein könnte, jedenfalls nicht einfach als Kalium angesehen werden kann, schon aus dem Grunde, weil Atropin die Entstehung dieses Vagusstoffes verhindert, den Kaliumgehalt aber unbeeinflußt läßt.

Seite 819 ist schon auf die bemerkenswerten Schlußfolgerungen von Loewi über das Wesen der Nervenwirkungen und die Vermittlerrolle der Pharmaka hingewiesen worden. Das der durch Reizung der sympathischen Acceleranten auftretende Acceleransstoff nicht identisch ist mit Demoors „substance active“ und Haberlandts Herzhormon dürfte unter anderem dadurch bewiesen sein, daß das sympathisch lähmende Ergotamin nur den Acceleransstoff, nicht aber das Herzhormon in seiner Wirkung aufhebt.

Ein das Herzhormon nach Haberlandts Verfahren enthaltendes Präparat ist das „Hormocardiol“, das weder eiweiß- noch lipoidhaltig ist und auch kein Adrenalin und Histamin enthalten soll.² Nach Winternitz³ ist aber die Wirkung mit jener des Histamins, das dieser Autor für die Behandlung der Angina pectoris empfiehlt, sehr ähnlich. Rigler⁴ hält das Herzhormon für identisch oder nahe verwandt mit Histamin, das er in Präparaten, die nach Haberlandt und Demoor hergestellt wurden, nachgewiesen zu haben glaubt. Er macht auch darauf aufmerksam, daß Zwaardemaker die Gleichheit seines Automatins mit Histamin (und Vitamin B) vermutet.

Nach Fahrenkamp soll sich das Herzhormonpräparat bei Angina pectoris bewähren und die Wirkung von Digitalis unterstützen. Diese im wesentlichen gleichen Eigenschaften kommen nach Fahrenkamp und Schneider⁵ auch Muskelextrakten zu, wie dies schon von Schwarzm ann (s. unten) angegeben wurde.

1) Als Vagotonin wurde von D. Santenaise und Mitarbeitern, *Compt. rend. Soc. Biol.* **1930**, S. 765, 768, 770, 773. — *La Presse Méd.* **1930**, S. 1126, ein neues Pankreas-Hormon bezeichnet und zwar seines den Vagus erregenden Effektes wegen. Dieses Vagotonin soll das Insulin begleiten, ebenfalls auf den Kohlehydratabbau und die Blutzuckersenkung wirken, dagegen keine Blutdrucksenkung herbeiführen. Das vom Vagotonin befreite Insulin hat dann keine Vaguswirkung mehr.

2) K. Fahrenkamp, *Mediz. Klin.* **1929**, S. 338. — H. Langecker fand im Hormocardiol nur 0,01% Histamin (zitiert von M. Winternitz).

3) M. Winternitz, *Mediz. Klin.* **1929**, S. 1043. — W. V. Thorpe, *Biochem. Journ.* **24**, 626 (1930), hat aus Ochsenherzen reines Histamin isoliert und erklärt damit die Herzhormon-Wirkung der Extrakte.

4) R. Rigler, *Mediz. Klin.* **1928**, S. 574. — R. Rigler u. F. Thiemann, *Klin. Wochenschr.* **1928**, S. 5⁷3, 1137. — *Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger)* **221**, 509. — **222**, 450 (1929). — R. Rigler u. R. Singer, *ebd.* **220**, 56 (1928), anerkennen den Erregungsstoff des Sinusextraktes auch deshalb nicht als ein Hormon im engeren Sinne an, da die gleichen Wirkungen auf das Frosherz auch mit Extrakten aus den verschiedenartigsten Organen sich reproduzieren lassen.

5) K. Fahrenkamp u. H. Schneider, *Mediz. Klin.* **1930**, S. 48.

Als Automatin bezeichnete Zwaardemaker einen hypothetischen Stoff, der durch Bestrahlung aus dem im Herzen vorkommenden Automatinogen entsteht. Dieses Automatin wird ähnlich wie das Herzhormon von Haberlandt beschrieben, als löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, thermostabil, dialysabel. Das Automatinogen soll primär im Blut und in der Skelettmuskulatur entstehen oder doch auftreten, sich im Herzen dann aber vornehmlich in den nodalen Teilen (Reizleitungssystem) anhäufen. Im normalen Herzen soll es das Kalium sein, dessen Radioaktivität die Umwandlung der Muttersubstanz in das Automatin bewirkt.

Noch eine Anzahl anderer Präparate sind als hormonhaltig bezeichnet worden, insofern sie herzaktive Stoffe besonderer Art einschließen sollten. So hat Asher¹ in den cholsauren Salzen, die von der Leber produziert werden, ein physiologisches Hormon gesehen, das in den Kreislauf abgegeben wird und im fördernden Sinne auf den Herzschlag, herabsetzend auf die Erregbarkeit der hemmenden Mechanismen wirkt. Asher macht darauf aufmerksam, daß also auch stickstofffreie Verbindungen als Hormone wirken können, hier die Cholate, die Zwischenprodukte des intermediären Stoffwechsels des Cholesterins in der Leber darstellen. Als einzige sicher stickstofffreie Verbindung von ausgesprochenem Hormoncharakter ist, wie wir gesehen haben (s. S. 839), bisher das reine, kristallisierende Ovarienhormon erkannt worden, das ebenfalls mit den Sterinen und Gallensäuren in Zusammenhang gebracht wird.

Eine herzaktive Substanz, der die Formel $C_{16}H_{21}N_8O_{12} \cdot HPO_3$ zukommen soll, extrahierten Drury und Szent-Györgi² aus frischen, zerkleinerten Herzmuskeln. Vermutlich handelt es sich hier um ein Derivat einer Nukleinsäure. Die Substanz wurde übrigens auch in Leber, Milz, Niere, Hirn und gestreifter Muskulatur gefunden. Rigler und Schaumann³ bestätigten diese Anschauungen insofern, als sie in industriell erzeugten Muskelextrakt-Präparaten („Carnigen“, „Lacarnol“) das wirksame Prinzip, das die Coronargefäße erweitert, als Adeninpentosid, bzw. Adenosin (s. S. 208) erkannten. Adenosin erweitert am Kaninchenherzen noch in Verdünnungen von 1:2000000 die Kranzgefäße.

Als Diastolin bezeichnete de Seixas Palma⁴ eine die Diastole fördernde Substanz, die das Herzhormon von Haberlandt begleiten soll.

1) L. Asher, Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger), **209** 605 (1925). — Klin. Wochenschr. **1926**, S. 1236. — Schweiz. med. Wochenschr. **1926**, S. 921.

2) A. N. Drury u. A. Szent-Györgi, Journ. of Physiol. **67**. No. 1 (1929).

3) R. Rigler u. R. Schaumann, Klin. Wochenschr. **1930**, S. 1728. — A. N. Drury, Brit. Med. Journ. **1930**, S. 1073, hält die wirksame Substanz für Adenylsäure, die auch das wirksame Prinzip der Extrakte von Schwarzmänn sein könnte. Adenosin ist das zugehörige Nucleosid. S. a. A. N. Drury u. A. M. Wedd, Journ. of Physiol. **70**. 1 (1930).

4) de Seixas Palma, Mediz. Welt **1929**, S. 318.

Gondim¹ hat aus Schafsherzen zwei auf das Froschherz aktive Substanzen gewonnen, eine ätherunlösliche mit Vaguswirkung, eine ätherlösliche, die den Sympathikus anregt. Plesch² gewann aus dem Herzohr ein als hormonhaltig bezeichnetes Präparat, das den Puls verlangsamte, die Hirngefäße erweiterte.

Während die bisher beschriebenen aktiven, herzwirksamen Stoffe mit mehr oder weniger Recht meist als Herz hormone bezeichnet wurden, sind in den letzten Jahren eine Anzahl von Präparaten auch als Kreislauf hormone (oder doch als solche enthaltend) gekennzeichnet worden. Einen Übergang bilden jene Präparate, die aus Muskeln extrahiert wurden und die insbesondere die Coronargefäße erweitern, daher hauptsächlich für die Behandlung der Stenokardie (Angina pectoris) in Betracht kommen. Wir haben von solchen Präparaten oben schon eines erwähnt, da es zuerst aus dem Herzmuskel gewonnen wurde (Drury u. Szent-Györgi). Auch die blutdrucksenkenden Muskelextrakte nach Schwarzm ann³ wurden schon gestreift.

Bei allen diesen Präparaten denkt man in erster Linie an einen Gehalt an den verbreiteten blutdruckherabsetzenden Aminen Cholin, Acetylcholin oder Histamin. Das von Rigler und Schaumann (s. o.) untersuchte Präparat verdankt seine Wirkung nicht dem Histamin, wie besonders erwähnt wurde. Vincent und Curtis⁴ finden, daß neben Cholin in den blutdrucksenkenden Gewebsextrakten ein von Histamin verschiedener Körper vorhanden sein muß, weil im Kaninchenversuch Atropin den durch den Gewebsextrakt hervorgerufenen Abfall des Blutdrucks nicht beeinflußt.

Die Muskelextrakte nach Schwarzm ann („Myol“, „Myoston“, „Myotrat“ u. a.) sollen nach Zuelzer⁵ zum Teil noch eine unspezifische Proteinwirkung entfalten und zudem ihrer erschlaffenden Wirkung wegen nicht als Hormone zu bezeichnen sein. Dieser Ansicht mancher Autoren⁶ ist kaum beizustimmen, da nicht nur ein scheinbar hemmender Einfluß durch Anregung eines Bremsmechanismus (wie am Herzvagus) erfolgen kann, sondern auch, weil man sich bei allen diesen vorläufigen Gruppenbezeichnungen bald nicht mehr an den ursprünglichen Wortsinn zu halten pflegt.

Die Skelettmuskelextrakte werden vornehmlich gegen Angina pectoris empfohlen, Asthma cardiale, intermittierendes Hiaken. Der Blut-

1) J. Gondim, *Compt. rend. Soc. Biol.* **98**, 155 (1928).

2) Plesch, *Zeitschr. f. angew. Chem.* **1928**, S. 186.

3) J. S. Schwarzm ann, *Münchn. med. Wochenschr.* **1929**, S. 1329, 1798. — **1930**, S. 439, 759. — J. Bagdassarjanz u. M. Turkeltaub, *ebd.* **1930**, S. 1314.

4) S. Vincent u. F. R. Curtis, *The Lancet* **210**, 1142 (1926).

5) G. Zuelzer, *Münchn. med. Wochenschr.* **1930**, 760.

6) Siehe z. B. E. Bürgi, *Schweiz. med. Wochenschr.* **1930**, S. 1025.

druck soll nur bei Hypertonie gesenkt, bei vermindertem Druck dagegen gesteigert werden.

Bei der großen Bedeutung des erhöhten Blutdrucks als einer sehr allgemein verbreiteten Alterserscheinung (Arteriosklerose), den man mit möglichst spezifischen Mitteln zu lindern sucht, haben auch die blutdrucksenkenden Mittel, die man aus der Pankreasdrüse gewann, verschiedentlich Beachtung gefunden. Nach Villaret, Justin-Besançon und Cachera¹ sind die aus Insulin-Präparaten gewonnenen und nach „hypotensiven Einheiten“ standardisierten Extrakte Gemische, die Peptone, Cholin, Histamin² oder ähnliche Verbindungen enthalten, die in der Wirkung aber diesen Aminen oder dem Acetylcholin nahestehen. Gley und Kisthinios³ verteidigen dagegen das als „Angioxyl“ bezeichnete Präparat, dessen Wirkung von jener des Cholins und Histamins verschieden sein soll. Es komme ihm auch eine antagonistische und entgiftende Wirkung gegenüber Adrenalin zu.⁴

Zu einem ähnlichen und für ähnliche Zwecke empfohlenen Pankreaspräparat („Kallikrein“)⁵ sind auch Frey, Kraut und Mitarbeiter⁶ gelangt. Ihr Kreislaufhormon wurde erst im Harn und im Blut gefunden, dann wurde die Pankreasdrüse als Ursprungsort, wenn auch wahrscheinlich nicht als einziger festgestellt. Es soll auch aus andern Organen gewinnbar sein, am reichlichsten aber aus Schweinepankreas. Es ist nicht dialysabel und unterscheidet sich auch in der Wirkung von Histamin, wie auch von Cholinderivaten. Durch Blutserum ist es reversibel inaktivierbar. Im Blut soll das Kreislaufhormon an diesen, wahrscheinlich in den Lymphdrüsen entstehenden, Inaktivator gebunden sein.

Dieses Kreislaufhormon aus Pankreas ist wie die Cholinderivate ein parasympathischer Reizstoff, der den Blutdruck durch Erweiterung

1) M. Villaret, L. Justin-Besançon u. R. Cachera, *La Presse Médic.* **1929**, S. 633, 1685.

2) Neuere Untersuchungen über die Herz- und Kreislaufwirkung des Histamins siehe J. A. Gunn, *Journ. Pharmac. exp. Therap.* **29**, 325 (1926). — M. Winternitz (l. c.). — A. Ruhl, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **145**, 255 (1929). — W. C. Aalsmeer u. K. F. Wenckebach, *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **72**, I, 2340 (1928). — Fr. Kisch, *Klin. Wochenschr.* **1929**, S. 833, 1534. — *Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz.* **66**, 799 (1929).

3) P. Gley u. N. Kisthinios, *Bull. Acad. Méd. Paris* **100**, 1250 (1928). — *Compt. rend. Soc. Biol.* **100**, 971 (1929). — *La Presse Médic.* **1929**, S. 1279. — Siehe dagegen G. Boivin, ebd. **1929**, S. 1354.

4) H. Vaquez, R. Giroux u. N. Kisthinios, ebd. **1929**, S. 1277. — H. Vaquez, P. Gley u. N. Kisthinios, *Compt. rend. Soc. Biol.* **100**, 1088 (1929).

5) Eine griechische Bezeichnung für die Bauchspeicheldrüse ist Kallikreas.

6) H. Kraut, E. K. Frey u. E. Bauer, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **175**, 97 (1928). — E. K. Frey u. H. Kraut, *Münchn. med. Wochenschr.* **1928**, S. 763. — F. K. Frey, ebd. **1929**, S. 1951. — E. Bauer, E. K. Frey, H. Kraut, F. Schultz u. E. Werle, *Die Naturwissensch.* **1929**, S. 672. — H. Kraut, E. K. Frey, u. E. Werle, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **189**, 97. — **192**, 1 (1930).

der Arteriolen, Präkapillaren und Kapillaren senkt. Es wird empfohlen gegen arterielle Hypertonie, lokale Gefäßkrämpfe, intermittierendes Hinken¹, Angina pectoris, Krampfadergeschwüre², hat also auch ein ganz ähnliches Indikationsgebiet wie Acetylcholin. Mit diesem Pankreashormon identisch ist wahrscheinlich das Anabolin, eine von Harrower³ beschriebene blutdrucksenkende Substanz aus Leberextrakten, die aber schwächer wirkte, offenbar weniger vom aktiven Prinzip enthielt. Auch Anabolin soll frei von Cholin sein, Histamin nur in Spuren enthalten.

Wenn die rohen Insulinpräparate auch von einem solchen blutdrucksenkenden Hormon begleitet werden, so wirken sie, offenbar ähnlich wie die Muskelextrakte, bei Hypotonien eher blutdruckerhöhend, wie Lorant und Slavik⁴ bei Fällen von Diabetes mit Hypotonie fanden, die andauernd mit Insulin behandelt wurden. Nach Collip⁵ kann man aus verschiedenen Organen sowohl blutdruck-steigernde wie senkende Fraktionen erhalten. Es scheint sich nach Collip nicht um spezifische Hypertonika zu handeln, die zudem vielleicht erst bei der Extraktion gebildet werden. Etwas anders als die Extrakte aus den übrigen Organen verhielt sich jener aus Prostata (Stier), der adrenalin-ähnliche Wirkungen zeigte.⁶

Pflanzliche Hormone.⁷ Wie früher ausgeführt, hat man auch aus pflanzlichen Organen und aus Hefen Reizstoffe extrahiert, die insulin-ähnliche oder sexualhormon-artige Testreaktionen gaben (Glukokinine s. S. 833, Tokokinine s. S. 840). Man weiß aber nichts sicheres über den Chemismus dieser Substanzen und ob sie mit den entsprechenden Hormonen des Tierkörpers stofflich etwas gemein haben.⁸ Soweit es sich um höhermolekulare peptidartige Verbindungen handelt, ist überhaupt die Erfahrung bei höheren Pflanzen gering. Einfachere Amine, die wie wir gesehen haben, immer wieder in den als Hormon-Präparate bezeichneten Extrakten vermutet wurden und die in einigen Fällen tatsächlich wie Hormone wirken, sind begreiflicherweise allen Reichen der belebten

1) H. Schauder, Münchn. med. Wochenschr. 1930, S. 485.

2) E. Leschke, ebd. 1930. S. 1524.^{*}

3) H. R. Harrower, The hepatic principle Anabolin. London 1927.

4) St. Lorant u. M. Slavik, Med. Klin. 1929, S. 1730.

5) J. B. Collip, Journ. of Physiol. 66. 416 (1928). — Amer. Journ. Physiol. 85. 360 (1928).

6) J. B. Collip, Trans. Roy. Soc. Can. 22. 181 (1928). — 23. 165 (1929).

7) Zur Frage ob es pflanzliche Hormone gibt siehe W. Wächter, Schweiz. Apoth.-Zeitg. 62. 729 (1924). — A. Tschirch, Vierteljahrsschr. d. naturf. Ges. Zürich 1921, S. 201. — Pharm. Monatsh. 1924, Nr. 6. — G. Haberlandt, Beitr. z. allg. Bot. 1921, Nr. 2. — H. Reiche, Zeitschr. f. Bot. 16. 241 (1924). — N. Nakano, Ber. d. bot. Ges. 1924, S. 265. — G. Haberlandt, Scientia 47. 395 (1930). — Zellteilungs-, Wund-, Nekrohormone.

8) Nach A. Boivin, Bull. Soc. Chim. biol. 12. 244 (1930), ist der hypoglykämische Stoff aus Hefe mit Insulin nicht identisch.

Natur gemeinsam, da sie beim Abbau des Eiweiß und des Lecithins entstehen. Man weiß aber nichts sicheres über hormonale Funktionen solcher Amine in höheren Pflanzen und bei Einzellern. Überall dort, wo nicht besondere Zellgruppen sich zu Organen mit bestimmten Leistungen differenzierten, hat es wohl keinen rechten Sinn von „Inkreten“ oder „Botenstoffen“ zu sprechen.

Es scheinen auch keine sicheren Reizwirkungen tierischer Hormone auf pflanzliche Samen, Keimlinge usw. bekannt zu sein.¹ Das Umgekehrte, nämlich die Produktion von Wachstum bei Tieren anregenden Stoffen in Pflanzen ist bekannt, aber solche Stoffe werden gewohnheitsmäßig den Vitaminen² zugerechnet (Vitamine A, B₂).

Die Darstellung der heutigen Kenntnisse über Individualität und Chemismus der Hormone zeigt, daß auch das Tierreich sehr zahlreiche Vertreter physiologisch aktiver Stoffe besitzt, denen man meist basische Natur zuschreiben kann, sofern sie Basen oder doch Verbindungen von Aminosäuren (Peptide, Albumosen, vielleicht auch Peptamine) in der Mehrzahl zu sein scheinen.

Entsprechend den mehr abbauenden Fähigkeiten des Tierkörpers werden wir das Eigentümliche im Chemismus dieser Substanzen weniger in der Vergrößerung des Moleküls unter Bildung neuer Kohlenstoffketten und -Ringe, wie bei den pflanzlichen Alkaloiden zu suchen haben, als in der anhydritischen Vereinigung von unveränderten, mit ab- und umgebauten Eiweißspaltungsprodukten. Der offenbar wesentlich verschiedenen physiologischen Rolle für den erzeugenden Organismus entsprechend, ist die Verteilung der pflanzlichen Alkaloide und der Hormone eine wesentlich verschiedene. Die eigenartigen Prozesse, die zur Bildung komplizierter Alkaloide führen, wiederholen sich nicht auf ungleichen Bahnen der Entwicklung. Die Pflanzenalkaloide eigenartiger Struktur werden dadurch zu spezifischen und charakteristischen Inhaltsstoffen ganz bestimmter Pflanzen, Pflanzenarten oder Gattungen. Bei den höheren

1) Solche Einflüsse sind von Macht studiert worden. Nach D. J. Macht, Journ. Pharm. exp. Therap. (1926), enthält das Serum von an Anämia perniciosa Erkrankten einen Giftstoff, der das Wachstum von Lupinen hemmt. Ähnliche Hemmungen geben auch Seren von Diabetikern und Arteriosklerotikern; s. a. S. Bregmann, Schweiz. med. Wochenschr. 1930, S. 511. — Nach J. H. Thompson, Nature 122, 401 (1928) ist die Keimung von Kressen auf Watte, die mit einer verdünnten Adrenalinlösung (1:10000) getränkt wurde, erst verzögert, dann tritt lebhaftes Wachstum ein. In den „Köpfen“ der Kresse läßt sich Adrenalin nachweisen, das nach Thompson erst oxydiert, dann aber regeneriert wird.

2) Über Beziehungen zwischen Hormonen und Vitaminen s. E. Vogt, Münchn. med. Wochenschr. 1927, 2125. — Wiederholt wurden Beziehungen zwischen Vitamin B und Herzstoffen vermutet, ferner zwischen Sexualhormonen, Wachstumshormonen (Hypophyse) und Vitaminen, besonders Vitamin E nach H. Evans und G. Burr (1927), zwischen Insulin und Vitamin B, Sekretin und Vitamin B usw.

Tieren hingegen, werden, von Ausnahmen abgesehen, überall die gleichen und offenbar nach gleichen Prozessen entstehenden Hormone gebildet, die nur der äußerst geringen Quantitäten wegen, die sich gleichzeitig im Stoffwechsel bilden, solange unentdeckt bleiben mußten. Die Pflanzenalkaloide imponieren in der Zahl bemerkenswerter Vertreter erst bei Heranziehung des ganzen Pflanzenreichs; die Hormone des tierischen Organismus bilden eine noch vor wenigen Jahren nicht gedachte und vorausgesehene imponierende Vielheit in jedem lebenden Organismus. Soweit beide Gruppen in ihrer Genese verfolgt werden konnten, ist man bisher vornehmlich auf die Aminosäuren der Proteine als mutmaßliche Muttersubstanzen gestoßen.

II. Allgemeiner Teil

1. Die Beziehungen zwischen Konstitution und Verbreitung der natürlichen Basen — Genetik der Alkaloide

Übersicht: Wandlung des Alkaloidbegriffs. — Pflanzen- und Tierreich. Die Hormone als Eigenarzneien des tierischen Organismus. — Einheitliche Darstellung unter dem genetischen Gesichtspunkt. — Echte und anhydritische Synthesen.

Historische Entwicklung der Kenntnisse über Alkaloide, Amine und Hormone. — Entdeckung der Zellbausteine. — Entdeckung der Beziehungen zu den Aminen und Alkaloiden. — Hypothesen um das Asparagin und Muscarin. — Schwierigkeiten die Bildung von Pyridinbasen zu begreifen. — Pictets Anschauungen. — Entstehung des Stachydrins, Klärung der Bildung verbreiteter einfachster Alkaloide.

Rolle des Formaldehyds, der Ameisensäure, des Methylalkohols. — Entstehung der einfacheren Pyridin-Alkaloide, des Nicotins. — Die aromatischen Aminosäuren und die Entstehung der Isochinolin-Alkaloide. — Synthetische Nachprüfungen. — Strukturchemie der Eiweißstoffe und Ansichten von Troensegaard. — Unfruchtbare Hypothesen der Alkaloidbildung. — Lichtchemische Synthesen basischer Verbindungen.

Bedeutung der Methylierung. — Erklärung der Sonderstellung des Methylalkohols. — Rolle des Lysins. — Entstehung von Piperidin.

Konstitution und Verbreitung der natürlichen Basen. — Unvollkommen und vollkommen methylierte Zellbausteine. — Entstehung von Cholin und Betain. — Essigsäure und Acetaldehyd. — Wesen der natürlichen Stoffwechselvorgänge. — Umwandlungen im höheren Verband.

Verbreitung der Betaine und des Caffeins. — Pflanzenchemie und botanische Systematik. — Brauchbare und unbrauchbare „Leitstoffe“. — Das natürliche System der Pflanzen und die Genetik der „Leitstoffe“. — Ursachen der bisherigen Mißerfolge der „chemischen Kontrolle“ des morphologischen Pflanzensystems. — Serologische Methode. — Die chemischen „Skelette“ als „Leitfossilien“. — Stammbaum der alkaloidführenden Pflanzenfamilien.

Überprüfung der Beziehungen zwischen Konstitution und Verbreitung. — Von einander unabhängige Entwicklungsreihen. — Ungenügende Kenntnisse. — Verbreitung der Alkaloide der Yohimbingruppe. — Verbreitung methylierter Amine, Hordenin. — Unspezifische, halbspezifische und spezifische Basen. — Die Anhalonium-Alkaloide. — Erklärung der

Verbreitung des Harmans. — Rolle des Tryptophans als Muttersubstanz einfacher Amine und kompliziert konstituierter Alkaloide. — Verbreitung des Coniins, Beziehungen zu den Pelletierinen. — Die Oxyproline. — Entdeckung neuer Mutterstoffe, Aminosäuren, Methionin.

Wir gehen bei diesen Betrachtungen zweckmäßig von dort aus, wo wir bei der Darstellung der einzelnen Gruppen verbreiteter natürlicher Stickstoffverbindungen stehengeblieben sind: Von den Aminosäuren, den biogenen Aminen und Hormonen.

Wir erinnern uns, daß der Alkaloidbegriff ursprünglich einen ganz andern Sinn hatte als später, als man damit in erster Linie stark giftige Pflanzenstoffe bezeichnete. Man hatte im Pflanzenreich keine organischen Basen erwartet. Die Bildung von Ammoniak bei der Eiweiß- und Harnfäulnis entschied für die Anschauung, daß es dem Tierkörper vorbehalten sei stickstoffhaltige, basische Stoffe zu bilden, dem Pflanzenreich saure Inhaltsstoffe, die seit Scheele näher bekannten Pflanzensäuren. In der Namengebung ging es ähnlich wie einige Jahrhunderte früher, als Paracelsus dem Prinzip der Brennbarkeit im „brennbaren Wasser“, d. h. im Weindestillat den ebenfalls dem arabischen Sprachgut entnommenen Namen Al-kohol gab. Weder beim Alkohol noch bei den Alkaloiden wurde die uns immer als das Wesentlichste erscheinende Eigenschaft, die physiologische Wirkung, in die Namensgebung einbezogen und wohl aus dem gleichen Grunde. Denn gerade die physiologische Wirkung war das am längsten, schon seit Jahrhunderten, ja vielfach seit Jahrtausenden Gekannte. Wie das Weindestillat noch lange schwerer zugänglich blieb als der Wein, so blieben es die isolierten Alkaloide gegenüber den Drogen. Als Genußmittel oder Gifte blieben daher auch nach der Gewinnung mehr oder weniger konzentrierter Destillate, mehr oder weniger reiner Alkaloide, die Rohstoffe näherliegend und die Begriffsbildung klammerte sich an das, was bei der Herstellung der von den Beimengungen gereinigten wirksamen Stoffe als neue Eigenschaften am meisten auffiel: beim Alkohol die Brennbarkeit, die Flüchtigkeit, das „Geistige“, bei den Pflanzengiften deren basische Natur.

Später fand man die Gleichheit der Zellbaustoffe im ganzen Organismenreich. Pflanzen- und Tierreich unterscheiden sich wesentlich hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung in quantitativer Richtung. Die Pflanzen sind reich an Kohlenhydraten; ihre Eiweißstoffe sind aber auch nur mehr in der Verteilung der einzelnen Aminosäuren von denen der Tiere verschieden; die Aminosäuren selbst sind die gleichen und ebenso die Gesetzmäßigkeiten ihres stofflichen Abbaus. Eigentlich hätte man gerade im Tierreich mit seinem Eiweiß-Reichtum solche alkaliähnliche, nämlich stickstoffhaltige und basische Stoffe erwarten können, aber die einfacheren Amine zeichneten sich nicht durch Giftwirkungen aus, daher die Bezeichnung Alkaloide an den Pflanzenbasen hängen blieb.

Die Entdeckung näher definierter wirksamer Basen in tierischen Geweben fällt erst ins 20. Jahrhundert.

Vom Standpunkt ihrer Genetik läßt sich aber ein tiefergreifender Unterschied zwischen allen diesen Verbindungen nicht machen und es vertieft vielmehr die Einsicht in ihr Wesen, wenn man alle sprachlich-historischen Grenzziehungen fallen läßt und das Gemeinsame sucht. Wir glauben dies in der Gleichheit der Abstammung zu finden, indem wir alle diese mehr oder weniger physiologisch wirksamen stickstoffhaltigen Inhaltsstoffe aus den Hydrolysenprodukten der Proteine und Lecithine sekundär gebildet annehmen.

In neuester Zeit bricht sich diese Anschauung immer mehr Bahn, die hormonalen Produkte tierischer Drüsen (und Gewebe überhaupt) als „Eigenarzneien“ des Organismus zu betrachten und damit die selbstproduzierten Pharmaka des Tierkörpers auch in pharmakologischer und therapeutischer Hinsicht den pflanzlichen Alkaloiden an die Seite zu stellen. So beginnt der oben wiederholt genannte S. Loewe¹ einen Aufsatz mit den Worten: „Die Hormone sind, mag sich der Arzneifeind noch so sehr gegen diese Einsicht sträuben, die »giftigen« = pharmakodynamischen Tränke, Pillen und Pulver, ohne die der Organismus nicht auskommen kann. Sie sind die Eigenarzneien des Körpers; die Blutdrüsen seine Hausapotheke und häusliche pharmazeutische Fabrik.“

Der genetische Gesichtspunkt bietet die befriedigendsten Einsichten in Wesen und biologische Rolle aller dieser ziemlich willkürlich gegeneinander abgegrenzten Stoffgruppen, wie biogene Amine, Alkaloide, Hormone, Ptomaine usw. Er läßt vor allem die Verbreitung aller dieser natürlichen Stickstoffverbindungen in der Organismenwelt verstehen, sobald man sich nur den Grundsatz zu eigen macht, der schon S. 796 angetönt wurde: Die insbesondere durch ihre pharmakologische Wirksamkeit auffallenden Spezialstoffe der Tier- und Pflanzenwelt stehen in einem genetischen Zusammenhang zu den ubiquitären Bausteinen des Plasmas. Es sind vornehmlich die Aminosäuren der Proteine, aber auch die Nuclein- und Lecithinbasen, die in einem eigenartigen Ab-, Um- und Aufbau zu Wirkstoffen werden. Je weniger chemische Prozesse zu diesen Umwandlungen nötig sind, desto allgemeiner verbreitet treten diese wirksamen Basen auf. Entsprechend der geringen Fähigkeit des tierischen Organismus zu echten Synthesen, d. h. solchen, bei denen neue Bindungen von Kohlenstoffatomen an Kohlenstoffatome auftreten, sind die Basen des Tierkörpers und die komplizierten, höhermolekularen hormonalen Produkte im wesentlichen Abbauprodukte, die sich aber durch verschiedene Prozesse, wie Methylierung, Oxydation, Verbindung durch Verätherung oder Peptidbildung zu höheren Komplexen zusammenschließen.

1) S. Loewe, Zentralbl. f. innere Mediz. 56. 257 (1930).

Wie wir gesehen haben, lassen die bisherigen Erfahrungen über die stoffliche Natur der stickstoffhaltigen Hormone diese Ansicht gelten.

Die Pflanzen mit ihren synthetischen Fähigkeiten lassen die durch primären Abbau reaktionsfähiger gewordenen Zellbausteine durch echte Synthesen zu nicht wieder hydrolytisch spaltbaren eigenartigen Ringkomplexen werden, wobei ebenfalls partielle Oxydationen und Reduktionen, Methylierungen am Sauerstoff und Stickstoff, innere Verätherungen oder der Zusammenschluß mit andern Stoffwechselprodukten zu Estern, Glukosiden die mannigfaltigsten Gebilde schafft. Während aber die Bildung für das Leben der Tierwelt notwendiger Eigenpharmaka sich offenbar nach den gleichen, verhältnismäßig einfachen, im wesentlichen abbauenden Prozessen an jenem stofflichen Material vollzieht, das das Tier ursprünglich dem Pflanzenreich entnimmt, scheinen die Prozesse, die zu eigentümlichen Pflanzenalkaloiden führen, wie zufällig da und dort sich entwickelt zu haben, niemals in gleicher Weise bei genetisch nicht ganz zusammengehörigen Pflanzen.

Die große Zahl der jetzt bekannten Pflanzenalkaloide kann darüber nicht hinwegtäuschen, daß es doch nur eine kleine Auslese von Pflanzenarten oder -gattungen ist, die jene stofflich und in ihrer Wirkung so eigentümlichen Basen ausbildet. Die moderne Hormonlehre deckt ein viel bemerkenswerteres Wunder auf, als es jene längst bekannten Pflanzenalkaloide darstellen. Das gesamte Pflanzenreich aller Kontinente mußte herangezogen werden, um eine im Grunde recht beschränkte Anzahl für die Heilkunde wirklich wertvoller Stoffe unter einigen Hunderten vergleichbarer zu liefern. Der Tierkörper dagegen bildet für seine Bedürfnisse in sozusagen jedem seiner Organe Eigenpharmaka aus, die in überraschend geringer Menge am angepaßten Angriffsort bemerkenswerte physiologische Effekte vollbringen, pharmakodynamisch verfolgbare oder die noch weit eigentümlicheren des formativen Reizes, des Wachstums, der geschlechtlichen Differenzierung.

Man wird vielleicht einwenden, daß der Nachweis ähnlicher hormonaler Reaktionen (s. Glukokinine, Androkinine usw.) das primäre Auftreten der Hormone in den höheren Pflanzen vermuten läßt und damit auch die tierischen Hormone wie anderes Material von der Pflanze fertig übernommen werden. Eine solche Ansicht wird erst dann ihre Berechtigung haben und zum genaueren stofflichen Vergleich der pflanzlichen und tierischen „Kinine“ zwingen, wenn einmal ein tierisches Hormon gefunden sein wird, das nur durch echte synthetische Prozesse mit den ubiquitären Zellbausteinen sich genetisch verbinden läßt. Solange dies aber nicht der Fall ist, sehen wir in den „Organen“ der höheren Tierwelt Zellkomplexe, die mit Ausnahme der Neubildung von Fettsäuren die Fähigkeit zu echten Synthesen während der Entwicklung aus primitiven Stammformen verloren haben. Je weniger „organisiert“

die Organismen, je geringer noch die Arbeitsteilung in der Entwicklung vom Einzeller zum Zellenstaat, desto vielseitiger die Fähigkeit der einzelnen Zellen, wie man ja in erstaunlicher Weise am Beispiel der Hefe immer wieder erkennt.

An Stelle dieser Vielseitigkeit treten in den Zellen der spezialisierten Organe ihnen allein eigentümliche Stoffwechselsnuancen auf, von denen man aber bisher niemals eine aufbauende Tätigkeit im Sinne der echten organischen Synthese, die neue C-C-Bindungen schafft, nachweisen konnte. Dieser Umstand ist es, zusammen mit den Erfahrungen, die bisher mit der Chemie der Hormone gemacht wurden, die die im Tierkörper allgemein verbreiteten Wirkstoffe als durch verhältnismäßig einfache Abbauprozesse gebildet erscheinen läßt, die sich erst durch sekundäre anhydritische¹ Vorgänge komplizieren.

Wenn solche Anschauungen, die die im Tierkörper wirksamen Basen und Hormone unter genetischen Gesichtspunkten mit den Pflanzenalkaloiden in Parallele zu stellen suchen, neuartig erscheinen, so ist daran einmal die zeitlich so ganz getrennte Entwicklung unserer Kenntnisse auf beiden Gebieten schuld. Dann aber auch, weil dieser Begriff der echten Synthese den Physiologen wenig geläufig ist und man immer wieder den entgegengesetzten Standpunkt vertreten findet, wonach auch der Tierkörper weit mehr als früher geahnt worden, zu Synthesen befähigt sei. Geht man aber solchen Ausführungen nach, so sieht man, daß dort so gut wie ausschließlich Anhydrisierungen, also bloße Molekularvergrößerungen durch Addition an sich beständiger Verbindungen unter Wasseraustritt als Beispiele angeführt werden können.²

1) Auch die Methylierung ist ein solcher Prozeß.

2) Siehe z. B. M. Schenck, Zeitschr. f. ang. Chem. **35**. 393 (1922). — Hier werden allerdings auch Kernsynthesen genannt. Soweit solche mit der Bildung von Fett als allgemeinem, und wie man sich leicht vorstellen kann, geeignetem Depotstoff zusammenhängen, sind diese Fähigkeiten zu echten Synthesen wohl allen Zellen erhalten geblieben. Ebenso dürften gewisse allgemeine Stufen des Zuckerumbaus mit echten Synthesen zusammenhängen. Andererseits haben aber doch gerade die Erfahrungen der Ernährungsforschung gezeigt, daß die höheren und insbesondere die cyclischen Aminosäuren in der Nahrung der Tiere nicht fehlen dürfen, daß also den Tieren die Fähigkeit, sich notwendige, eigenartiger gebaute Nahrungsbestandteile durch Synthese zu beschaffen, gänzlich abgeht. Wenn die Vitaminlehre dieses Aufsehen bei ihrem Aufkommen erregte, so ist das zum guten Teil darauf zurückzuführen, daß eben die synthetischen Fähigkeiten des Tierkörpers von verschiedenen Autoren unterstrichen worden waren, man also solche unersetzliche Stoffe gar nicht mehr erwartete. In Wirklichkeit hatte man gerade solche Stoffe im Tryptophan, Histidin usw. festgestellt gehabt. Schenck erwähnt auch 2 Beispiele von Kernsynthesen spezieller Art. Die eine betrifft die Behauptung von T. Shimidzu, Biochem. Zeitschr. **117**. 266 (1921), wonach im Organismus des Hundes und des Kaninchens nicht nur Pyridin, sondern auch Pyrrol in Methylpyridin (Methylpyridin-ammoniumhydroxyd, s. S. 248) übergehen kann. Die andere Angabe hat sich bereits als nicht zutreffend erwiesen, wonach nämlich die Bildung der Kynurensäure durch eine Synthese aus dem

Wir haben ja auch bei der Betrachtung der höhermolekularen, spezifischen tierischen Basen nur in ganz seltenen Ausnahmen, wie bei den Salamandern Verbindungen angetroffen, die vorläufig nicht als Abkömmlinge des pflanzlichen Nahrungssubstrats gedeutet werden können.

Wenn mit dem Beginn des neuen Jahrhunderts die Pflanzenalkaloide, die uns therapeutisch interessieren, zwar lange noch nicht so gut in ihrer stofflichen Natur bekannt waren, wie es heute der Fall ist, so waren sie doch durchwegs aufgefunden, meist auch genügend rein dargestellt und als solche oder in ihren Drogen der praktischen Verwertung zugänglich (s. S. 13). Soweit Bedürfnis und Nachfrage bestand, konnten sie in unbegrenzten Mengen durch wirtschaftlich nutzbringenden Anbau der betreffenden Pflanzen beschafft werden. Diejenigen, deren Gewinnung im chemischen Großbetrieb erfolgt, wie die Opiumalkaloide und jene der Chinarinde, lieferten selbst die in winzigsten Mengen die Hauptalkaloide begleitenden Basen in genügender Ausbeute, um sie nachweisen und näher erforschen zu können. Die Alkaloide der Pflanzen lagern sich zudem oft in den Rinden oder doch an Orten ab, die am vegetativen Leben wenig Teil nehmen und es ist in der Regel wenig Gefahr, daß die im Stoffwechsel gebildeten Spezialstoffe kaum entstanden, im Stoffwechsel auch wieder verschwinden können.

Ganz anders lagen und liegen die Verhältnisse bezüglich der vergleichbaren stickstoffhaltigen Wirkungsstoffe der tierischen Organe. Ihr erster Vertreter, das Adrenalin, wurde gerade um die Wende des Jahrhunderts entdeckt; später noch, nämlich erst gegen das Jahr 1910, wurde den verbreiteteren einfacheren Aminen von ausgesprochener physiologischer Wirkung die gebührende Beachtung geschenkt („Gewebehormone“, cyklische Amine). Diese Stoffe aber kommen und gehen, ohne sich wesentlich anzuhäufen, was mit ihrer Funktion und ihrer Toxizität für den Organismus auch nicht vereinbar wäre, verschwinden im Stoffwechsel oder verlieren sich mit dem Harn, nachdem sie den Körper in feinsten Verdünnung durchrieselten.

Zur Zeit, als die erste spezifische Pflanzenbase entdeckt wurde, als Sertürner das Morphin als salzbildende Grundlage, also als alkali-ähnlichen Körper erkannte und beschrieb (1817), wurde fast gleichzeitig auch die erste Aminosäure des Eiweißes entdeckt, nämlich das Leucin¹ durch Proust (1818), aber auch die erste jener Verbindungen, die als erste Stufe des Abbaus eines solchen ubiquitären Zellbausteins aufgefaßt werden kann, das Xanthin (Marcet 1817).

zunächst aus Tryptophan gebildeten Indol entstehen sollte. Das Tryptophan gestattet überhaupt die, übrigens sehr seltene, Bildung von Pyridinderivaten im Tierkörper (s. S. 245, 393, 806) ohne echte Synthesen zu deuten.

1) Das schon 1810 in einem Blasenstein von Wollaston entdeckte Cystin ist erst 80 Jahre später als Eiweiß-Bestandteil erkannt worden.

Die folgende Übersicht zeigt die Stickstoffverbindungen, die als direkte Produkte der Hydrolyse von Proteinen, Nucleinsäuren und Lecithinen, als Stammsubstanzen von uns betrachtet werden, aus denen sich durch sekundäre Umbauprozesse die nur gewissen Organen der Tiere und nur gewissen Pflanzen eigentümlichen alkaloidartigen Verbindungen bilden dürften. Wir reihen diese Zellbausteine nach der Zeit ihrer Entdeckung an, um so darzustellen, welche Zusammenhänge zwischen jenen alkaloidischen Spezialstoffen und diesen angenommenen Stammkörpern zu Beginn des neuen Jahrhunderts und heute bekannt sein konnten.

Cystin	Wollaston 1810
Leucin	Proust 1818
Glykokoll	Braconnot 1820
Asparaginsäure	Plisson 1827
Tyrosin	Liebig 1846
Valin	Gorup-Besanez 1856
Serin	Cramer 1865
Glutaminsäure	Ritthausen 1866
Alanin	Schützenberger 1875
α -Aminobuttersäure . .	" "
Phenylalanin	E. Schulze u. Barbieri 1879
Arginin	E. Schulze u. Steiger 1886
Lysin	Drechsel 1889
Histidin	Kossel 1896
Prolin	E. Fischer 1901
Tryptophan	Hopkins u. Cole 1901
Oxyprolin	E. Fischer 1902
Isoleucin ¹	F. Ehrlich 1903
β -Oxyglutaminsäure . .	Dakin 1918
Methionin	J. H. Müller 1922
Oxylysin	Kingston u. Schryver 1924
Oxyaminobuttersäure, Oxyvalin, Protoctin	} Schryver u. Buston 1926
Guanin	
Adenin	Unger 1845
Thymin	Kossel 1885
Cytosin	Kossel u. Neumann 1893
Uracyl	" " " 1894
	Ascoli 1900
<hr/>	
Cholin	v. Babo u. Hirschbrunn 1851
Colamin	Trier 1911.

1) Die allgemeinere Verbreitung des Caprins, Abderhalden u. Weil (1912) ist unsicher (s. S. 83).

Unter allen diesen Zellbausteinen nimmt das Cholin eine besondere Stellung ein, insofern es selbst bereits ein Körper von ausgesprochener pharmakodynamischer Wirkung ist. Es wurde, wie wir gesehen haben, auch vielfach als Hormon mit verschiedenen hormonalen Funktionen reklamiert, ist gleichzeitig als vollkommen methylierte Base analytisch und phytobiologisch den komplizierteren Pflanzenalkaloiden verwandt, hat jedenfalls gewisse Beziehungen zu den sporadisch auftretenden alkaloidartigen methylierten Aminosäuren, die als Betaine bezeichnet werden.

In der Aufklärung aller dieser Beziehungen lag der Schlüssel zur Deutung der Entstehung der Alkaloide überhaupt.

Bis zum Anfang dieses Jahrhunderts waren erst spärliche Vergleichspunkte vorhanden; sie bezogen sich in der Hauptsache auf basische Fäulnisprodukte eiweißreicher, daher vornehmlich tierischer Materien. Daß Beziehungen zu einzelnen Aminosäuren damals klar wurden ergibt sich schon aus der Tatsache, daß solche Fäulnisprodukte auf die Muttersubstanz sogar schließen ließen, ehe diese selbst isoliert werden konnte. So konnte Tiemann schon 1880 auf Grund der Entdeckung der Phenylpropionsäure durch die Brüder Salkowski das Vorhandensein des Phenylaminopropionsäurerestes im Eiweißmolekül voraussagen. Die genannten Säuren sind ebenso wie das von Nencki schon 1876 erhaltene, später erst richtig gedeutete Phenyläthylamin (s. S. 109) Fäulnisprodukte, die aus dem von E. Schulze und Barbieri entdeckten und von E. Schulze später als Eiweißspaltprodukt erkannten Phenylalanin abstammen.

Auf das Vorhandensein von Verbindungen vom Typus des Lysins und Ornithins deuteten die schon von Brieger aufgefundenen Fäulnisbasen Cadaverin und Putrescin, deren Entstehen aus den eben genannten Diaminosäuren von Ellinger bewiesen wurde. Der Indolkomplex des Eiweiß ist besonders von Nencki studiert und gut charakterisiert worden, lange vor der Auffindung des Tryptophans durch Hopkins und Cole.

Daneben waren aber in großer Zahl Basen beschrieben worden, über deren Natur keine oder falsche Vorstellungen bestanden. Einen Zusammenhang mit dem Eiweiß konnte man aber um so weniger konstruieren, als gerade jene Aminosäuren, die zur Ausbildung pharmakologisch wirksamer Abbauprodukte berufen sind, entweder noch nicht entdeckt, oder nicht in ihren Abbauprodukten studiert waren.

Das systematische Studium der Eiweißstoffe auf die in ihnen enthaltenen Aminosäuren geht ja auf die ersten Jahre des neuen Jahrhunderts zurück, als E. Fischer die Trennung des Aminosäurengemisches durch die Destillation der Aminosäure-Ester angab. Als Frucht dieser Analysen lernte man das Prolin und das Oxyprolin kennen, die zusammen mit dem eben auch erst bekannt gewordenen Tryptophan drei Vertreter der Pyrrolgruppe im Eiweiß darstellten. Damit schien aber noch immer für das Verständnis der Alkaloidbildung in den Pflanzen nicht viel

gewonnen, da die Alkaloide in der Hauptsache als Pyridinderivate betrachtet wurden, keine der bei der Eiweißhydrolyse in Freiheit gesetzten Aminosäuren aber einen Pyridinkern enthielt.

Das Interesse der Pflanzenchemiker und Pflanzenphysiologen war vielmehr auf die eigentümliche Rolle, die das Asparagin spielt, gerichtet. Obwohl auch hier bestimmte Vorstellungen hinsichtlich des Chemismus der Umwandlungen noch nicht bestehen konnten, mußte man doch auf Grund quantitativer Vergleiche zu der Ansicht kommen, daß bei der Samenkeimung das Asparagin auf Kosten anderer Eiweißbestandteile sich bilde. Darüber wurde S. 97 schon eingehender berichtet. Diese Vorstellungen von der zentralen Bedeutung des Asparagins für die Prozesse des Eiweißumbaus ließ O. Loew¹ noch lange nachdem die immer größere Zahl sehr ungleicher Aminosäuren aufgefunden worden war, an seiner Hypothese festhalten.

Die Erkenntnis des Zusammenhangs zwischen den Abbauprodukten der Proteine und den einfachen, wie komplizierter gebauten natürlichen Basen, wurde auch durch die falsche Vorstellung von der chemischen Natur des Muscarins verzögert. Da man das Muscarin des Fliegenpilzes für den Aldehyd des Cholins hielt, zudem Muscarin (s. S. 72) nicht nur in den Pilzen, sondern auch in Fäulnisprodukten und höheren Pflanzen nachgewiesen haben wollte, so schien es, als ob die Oxydation des Cholins ein biologischer Vorgang sei, der zumeist in dem verbreitet aufgefundenen Glykokoll-Betain sein Ende erreiche. Diese Ansicht ist auch noch einige Jahre nachdem ich die Betainbildung als einen verbreiteten Vorgang der einfachsten Alkaloidbildung aus Aminosäuren darstellte, von verschiedenen Autoren weiter vertreten worden.

Eine weitgehende Klärung nach verschiedenen Richtungen brachte meine Feststellung, daß die in höheren Pflanzen aufgefundenene indifferente Base Stachydrin das Betain des Prolins darstelle. Es wurde bald darauf die Verbreitung dieses Betains gezeigt; es gelang uns auch weitere ähnliche Betaine, Betonicin und Turicin, aufzufinden und gleichzeitig konnten andere Forscher die Zahl dieser natürlichen methylierten Aminosäuren oder Betaine weiter erhöhen.

Vor der Aufklärung der Konstitution des Stachydrins war dieser Zusammenhang zwischen Aminosäuren und Betainen deshalb nicht klar, weil einzig das Betain par excellence, das aber als Oxydationsprodukt des Cholins betrachtet wurde, eine völlig methylierte natürliche Aminosäure darstellte. Die andern damals bereits bekannten Betaine ließen sich später wohl auch von Aminosäuren ableiten, aber erst dadurch, daß man primär eine Umwandlung dieser Aminosäuren annahm. Sehr charakteristisch für unsere Vorstellungen von den ungleichen synthetischen

¹ O. Loew, Ber. d. d. chem. Ges. 58. 2805 (1925). — Zeitschr. f. angew. Chem. 40. 1548 (1927).

Fähigkeiten der tierischen und pflanzlichen Zelle ist die Tatsache, daß die bisher bekannten Betaine, die dem Tierkörper allein eigentümlich sind, erst durch die Methylierung einer entcarboxylierten, also abgebauten Aminodicarbonsäure entstehen können, während das damals allein neben dem Glykokoll-Betain bekannte Betain höherer Pflanzen, das Trigonellin, ein einfaches Pyridinderivat darstellt, das man von den am nächsten verwandten Aminosäuren nur durch den synthetischen Prozeß einer Ringerweiterung abzuleiten vermag.

Mittlerweile war auch die Konstitutionserforschung der höhermolekularen Alkaloide soweit fortgeschritten, daß man erkennen konnte, daß den Pyrrol-, bzw. Pyrrolidinderivaten doch eine weit größere Rolle zukomme, als es früher geschienen hatte. Besondere Aufmerksamkeit erregten die Arbeiten von A. Pictet, der ein Alkaloid, das fast jedermann interessiert, das Nicotin zu synthetisieren vermochte, der damit auch die Formel des Nicotins endgültig sicherstellte, nachdem Pinner 1893 zum ersten Male in diesem Alkaloid ein Pyrrolidinderivat vermutete.

Pictet¹ hat dann bemerkenswerte Vorstellungen über die Art, wie man sich die Bildung der Alkaloide in den Pflanzen denken könnte veröffentlicht, und damit diesem interessanten Thema zu dauernder Aktualität verholfen, denn jede neue Entdeckung auf dem Gebiete der Alkaloidforschung wurde nun darauf hin angesehen, ob sie die Hypothesen der Alkaloidbildung unterstütze oder nicht.

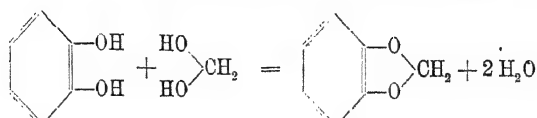
Die Anschauungen Pictets sind in der 1. Auflage dieses Buches ausführlich besprochen worden. Wir können uns hier mit einigen Andeutungen begnügen, da ihre Bedeutung mehr in der ersten Anregung lagen, die gegeben wurde, während die Einzelheiten sich zu sehr auf die Analogie mit den pyrogenen Experimenten des Laboratoriums stützten, als daß sie pflanzenchemisch direkt nutzbare Vorstellungen hätten geben können. Auch hatte Pictet sich auf eine Angabe Küsters verlassen, der das Chlorophyll als ein Isoindolderivat betrachtete, und die Opiumalkaloide daraufhin vom Chlorophyll abstammend sich gedacht, da den ringerweiternden pyrogenen Versuchen entsprechend, der Isoindolkern in jenen des Isochinolins übergehen könnte. Ebenso wenig fruchtbar konnte die Auffindung der sogenannten Protoalkaloide für eine bestimmtere Theorie der Alkaloidbildung gemacht werden.

Pictet hat vor allem den Formaldehyd als methylierendes Agens herbeigezogen. Als solches dürfte es aber direkt nicht in Frage kommen², da die pyrogenen Prozesse, etwa im Sinne der Trimethylaminbildung nach Eschweiler aus Ammoniak und Formaldehyd, keine phytochemischen

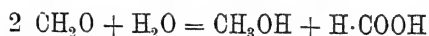
1) A. Pictet, Arch. scienc. phys. et nat. **1905**, S 329. — Arch. d. Pharm. **244**. 389 (1906). — Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 3771 (1907).

2) Interessant ist die Umwandlung sekundärer Hydramine der Pyrrolidinreihe in tertiäre methylierte Aminoketone nach K. Hess, Ber. d. d. chem. Ges. **46**. 3113 (1913), die auch zur Synthese des Hygrins (s. S. 242) führte.

Parallelen gestatten. Dagegen kann Formaldehyd für die Bildung der so außerordentlich verbreiteten Methylendioxy-Verbindungen in erster Linie



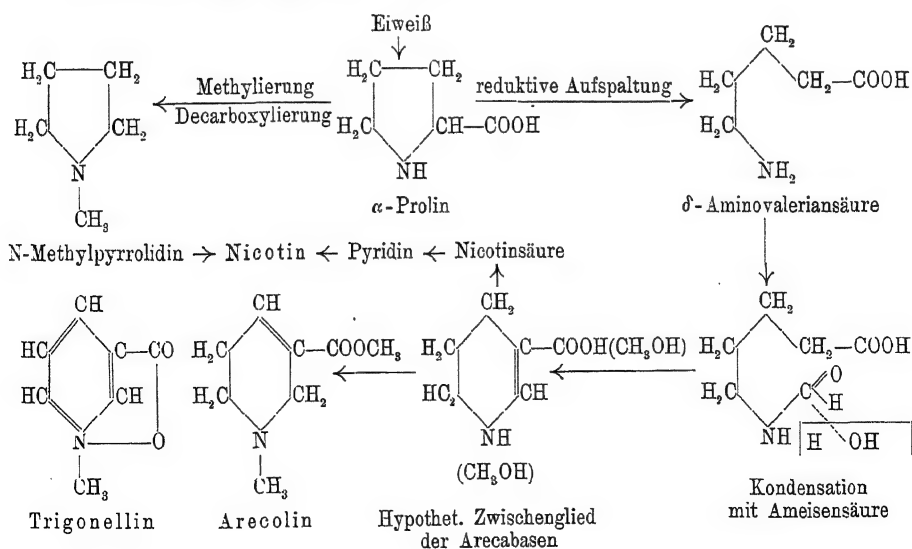
reklamiert werden, während sich für die eigentliche Methylierung jenes Produkt vom pflanzenphysiologischen Gesichtspunkte besser eignen muß, das aus Formaldehyd im Sinne der Cannizarroschen Reaktion entsteht:



Formaldehyd Methylalkohol Ameisensäure.

Während der Methylalkohol als das unter Wasserabspaltung veräthernd reagierende Agens betrachtet wird, ist die Ameisensäure wie der Formaldehyd zu echten Synthesen geeignet, die zu Pyridinderivaten führen.

Ringerweiternde Prozesse lassen z. B. die Bildung der Pyridinkerne in den Arecabasen und im Trigonellin verstehen. Ein ähnlicher Vorgang ist zuerst vom Verfasser auch für die Bildung von Isochinolinbasen der Papaveringruppe abgeleitet worden. Für Arecolin und Trigonellin ergibt sich z. B. das folgende Hypothesenschema, wobei recht beachtenswert erscheint, daß diese Ableitung vom α -Prolin der Eiweißstoffe schon früher formuliert wurde, ehe die biochemische Umwandlung des Prolins in δ -Aminovaleriansäure (C. Neuberg, D. Ackermann 1911) bekannt geworden war. Da aber gleichzeitig Prolin durch Methylierung, bzw. Entcarboxylierung auch den Pyrrolring des Nicotins zu stellen vermag, kommt man zu einem Schema der Nicotinbildung aus Prolin allein, wie das schon S. 346 dargestellt wurde.



Die Bildung von Basen der Papaveringruppe, insbesondere des Laudanosins aus einer einzigen aromatischen Aminosäure im Sinne der Reaktion von Bischler und Napieralski ist S. 472 dargestellt worden. Diese Reaktion ist seither nicht nur für Synthesen von Alkaloiden dieser Gruppe herangezogen worden, sondern hat auch namhafte Forscher zum näheren Studium der natürlichen Bildung der Alkaloide in den Pflanzen angeregt.¹

A. Pictet und Th. Spengler² haben diese Methode der Synthese von Tetrahydro-Isochinolinbasen zuerst praktisch angewendet, indem sie in der Bischler-Napieralskischen Methode die Säure durch den entsprechenden Aldehyd ersetzten. Es wurde dann das Tetrahydro-Isochinolin selbst aus Phenyläthylamin und Formaldehyd (Methylal) dargestellt und in ähnlicher Weise substituierte Tetrahydro-Isochinoline aus Phenylalanin und Tyrosin gewonnen.

Derartige Versuche sind dann von J. Wellisch³ und von S. Fränkel und K. Zeimer⁴ fortgeführt worden, indem Methylal auf jene Aminosäuren einwirken gelassen wurde, die auch durch die Bildung pharmakodynamisch wirksamer Decarboxylierungsprodukte besonders interessieren, nämlich auf Tyrosin, Tryptophan und Histidin. Tryptophan gab keine

1) R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **111**. 876 (1917). — E. Späth u. Fr. Berger, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2098 (1930). — E. Späth und seine Mitarbeiter haben den genetischen Gesichtspunkten in ihren interessanten Untersuchungen öfters Rechnung getragen (s. S. 586, Columboalkaloide; S. 588 Berberisalkaloide; S. 395 Echinopsin; u. a.).

Von Autoren, die sich mit dem Problem der Genetik der Alkaloide noch beschäftigt haben seien genannt:

A. Goris, Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux. 2. Aufl. Paris 1914.

J. Gadamer, Ber. d. pharm. Ges. **24**. 35 (1914). — Pharm. Monatsh. **4**. 157 (1923). — Tschirch-Festschrift S. 36 (1926). — s. a. bei Chelidonin S. 630. — Über Versuche zur Umwandlung von Alkaloiden der Aporphinreihe in solche der Chelidoninreihe s. S. Osada, Arch. d. Pharm. **262**. 501 (1924).

A. Tschirch, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **56**. 162 (1918).

H. Thoms, Arb. a. d. Pharm. Inst. Univ. Berlin **11**. 203 (1915). — Abderhaldens Hdb. d. biolog. Arbeitsmeth. **11**. 3. 986.

F. Faltis, Österr. Chem. Zeitg. (2) **14**. 198 (1911).

H. Emde, Die Naturwissensch. **17**. 699 (1929). — **18**. 539 (1930). — Pharm. Acta Helv. **4**. 81 (1929).

L. Rosenthaler hat in zahlreichen Aufsätzen die Rolle der Blausäure in den Pflanzen verfolgt und dabei auch die Beziehungen zur Alkaloidbildung behandelt. Unter den 400 Pflanzenarten, in denen bis 1927 Blausäure nachgewiesen wurde, wurde keine einzige typische Alkaloid-Pflanze gefunden. Näheres s. Pharm. Acta Helv. **2**. 207 (1927). — **4**. 196 (1929). — Ber. d. pharm. Ges. **33**. 14 (1923).

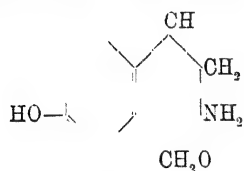
A. Leulier, Arch. méd. mil. **92**. 111 (1930).

2) A. Pictet u. Th. Spengler, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 2030 (1911).

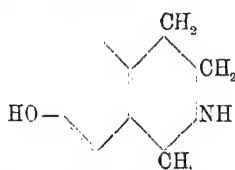
3) J. Wellisch, Bioch. Zeitschr. **49**. 173 (1913).

4) S. Fränkel u. K. Zeimer, ebd. **110**. 234 (1920).

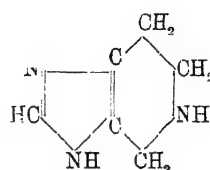
einheitlichen Substanzen, dagegen lieferte Tyrosin 7-Oxytetrahydro-iso-chinolincarbonsäure, Histidin Imidazol-isopiperidincarbonsäure. Letztere lieferte durch Decarboxylierung die gleiche Base, die auch aus Histamin und Methylal gewonnen werden konnte und die sich ähnlich, aber noch wirksamer als Histamin erwies. Ebenso konnte das 7-Oxytetrahydro-iso-chinolin aus Tyramin mit Methylal und Salzsäure erhalten werden:



Tyramin



Tetrahydro-Isochinolinbasen aus Tyramin und Histamin



Weniger klar verliefen jene Versuche, in denen Formaldehyd offenbar kompliziertere Kondensationen zwischen verschiedenen Verbindungen vermittelte. So erhielt A. Pictet¹ bei der Hydrolyse von Casein mit konz. Salzsäure und konstantem Zutropfenlassen von Methylal ein kompliziertes Reaktionsgemisch, in dem von Verbindungen mit neuen Ringgebilden wohl Pyridin- und Isochinolin-, aber keine Chinolinderivate nachgewiesen werden konnten. G. Galeotti² hat durch Einwirkung von Formaldehyd auf Aminosäuren Verbindungen erhalten, die bei ungeklärter Konstitution, Ähnlichkeit mit Polypeptiden zeigten. W. Loeb³ gewann bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Glykokoll in saurer Lösung Methylendiglycin; bei Gegenwart von Reduktionsmitteln entsteht Sarkosin und Dimethylglycin.

Die Reaktion der Aminosäuren oder Amine mit Formaldehyd führt unter geeigneten Bedingungen erst zu Schiffschen Basen, die dann zu methylierten Aminen reduziert werden können. Über Methylierung zu Betainen und unvollkommen methylierten Aminosäuren s. Trier.⁴

Von Interesse sind noch die beiden folgenden Beobachtungen: H. Pringsheim⁵ gewann durch Methylierung von Glukosaminsäure mit Dimethylsulfat und Baryt unter Spaltung des Moleküls Glykokoll-Betain, womit ein Weg vom Zucker zum Betain gezeigt wurde. H. Pauly und E. Ludwig⁶ gewannen aus salzsaurem Glukosamin über das Thiol das Glucidimidazol, also ein Imidazolderivat, wie schon früher von Windaus und Knopp⁷ Imidazolderivate aus Zucker gewonnen worden waren. Sie

1) A. Pictet, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 376 (1916). — A. Pictet u. P. Stehelin, Compt. rend. de l'Acad. **162**. 876 (1916).

2) G. Galeotti, Biochem. Zeitschr. **53**. 474 (1913).

3) W. Loeb, ebd. **51**. 116 (1913).

4) G. Trier, Abderh. Handb. d. biol. Arbeitsmeth. **1**. 7. S. 546 (1922).

5) H. Pringsheim, Ber. d. d. chem. Ges. **48**. 1158 (1915).

6) H. Pauly u. E. Ludwig, Zeitschr. f. physiol. Chem. **121**. 170 (1922).

7) A. Windaus u. F. Knopp, Ber. d. d. chem. Ges. **38**. 1166 (1905). — Hofmei-

bemerkten gleichzeitig, daß beim Erhitzen des salzsauren Glukosamins mit Zinkchlorid Pyrrol und Pyrrolerivate auftraten, erklärten die Bildung von Pyrrolbasen bei der Destillation von Knochen daher aus dem Glukosamin des Chondromucoids.¹

Der Bildung von Alkaloiden aus einzelnen Aminosäuren, insbesondere der Entstehung von Pyridin-, Isochinolin- und Chinolinringgebilden nachzugehen, müßte von andern Gesichtspunkten erfolgen, wenn solche heterocyklische Komplexe im Eiweiß schon existieren würden, nicht nur in Form der Proline und des Tryptophans. Seite 155 ist auf die Versuche von Troensegaard² schon aufmerksam gemacht worden. Troensegaard beschäftigte sich vornehmlich mit der Reduktion von acetylierten Eiweißstoffen und kam zu recht abfälligen Bemerkungen über die bisherigen Resultate der Erforschung der Konstitution der Proteine. Er sieht die Proteine in der Hauptsache aus heterocyklischen Komplexen aufgebaut, ohne indessen zu bestimmteren oder wahrscheinlicheren Anschauungen zu gelangen, als alle jene Forscher, die im Sinne E. Fischers die bei der Hydrolyse auftretenden Aminosäuren als die Grundkörper der Proteine betrachten, hinsichtlich deren gegenseitiger Verkettung allerdings über die Peptid-Theorie hinausgekommen sind (Näheres s. S. 152, Piperazine).³

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Eiweiß, Hormonen und Alkaloiden bemerkt Troensegaard: „Es ist sicher, daß die stark wirkenden Hormone und ähnliche alkaloidartige Substanzen in unserem Organismus aus den Proteinen als ihrer Muttersubstanz hervorgehen. Die durch die Hydrolyse gewonnenen Aminosäuren zeigen keine weitere physiologische Wirkung.

Ich habe mit mehreren reduktiven Spaltprodukten Tierversuche anstellen lassen, wobei sich zeigte, daß die Säure-Fractionen nicht giftig

sters Beiträge z. chem. Physiol. **6**. 392 (1905). — A. Windaus, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 799 (1907). — A. Windaus u. A. Ulbrich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **90**. 366. — **92**. 276 (1914).

1) Einen künstlichen Weg von Kohlenhydraten zu Pyridinverbindungen zeigten E. Fischer, K. Hess u. A. Stahlschmidt, Ber. d. d. chem. Ges. **45**. 2456 (1912), der vom Traubenzucker über Zuckersäure, Dehydroschleimsäure, Dihydrofurandicarbonsäure, Oxypyridincarbonensäure zum Oxypyridin führte.

2) N. Troensegaard, Zeitschr. f. physiol. Chem. **112**. 86 (1920). — **127**. 137 (1923). — **130**. 84 (1923). — **133**. 116. — **134**. 100 (1924). — Zeitschr. f. angew. Chem. **38**. 623 (1925). — N. Troensegaard u. Eugen Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **142**. 35 — **143**. 304 (1925). — N. Troensegaard u. H. G. Mygind, ebd. **184**. 147 (1929).

3) Zusammenfassende Darstellungen über die moderne Strukturlehre der Proteine s. S. Edlbacher, Die Strukturchemie der Aminosäuren und Eiweißkörper. 1927. — E. Klarmann, Die Rolle der cyklischen Aminosäureanhydride in der neueren Strukturchemie der Proteine. 1929. — O. Huppert, Konstitution und Konfiguration der Eiweißstoffe. 1928. — C. Oppenheimer, Therap. d. Gegenw. **67**. 27. (1926). — A. Blanchetière, Bull. Soc. Chim. Biol. **7**. 218 (1925). — Ch. Gränacher, Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth. **1**. 11. 633 (1929). — Troensegaard gibt neuerdings an aus reduziertem Acetyl-Gliadin und Acetyl-Casein Piperidin isoliert zu haben, das aus einem Piperidonring des Eiweiß stammen soll.

waren, während die Basen giftige Eigenschaften besitzen, womit in Übereinstimmung steht, daß die Alkaloide, die Pyrrolidinringe enthalten, wie z. B. Nicotin, Atropin und Cocain, zu den am stärksten wirkenden Vertretern dieser Klasse zählen....“

Derartige Auffassungen stehen den unsrigen recht fern. Wir haben uns bemüht zu zeigen, daß vielfach es eine einzige Aminosäure zu sein scheint, die durch ganz bestimmte Umwandlungen, die man im einzelnen aus Analogien als biochemische betrachten darf, zu recht komplizierten Alkaloiden wird. (s. S. 347, 382.) Im Gegensatz zu unseren Betrachtungen stehen alle diese Versuche, die Gesamtheit der Aminosäuren im Eiweißhydrolysat oder das Eiweiß selbst durch eine Reaktion, die für die Alkaloidbildung in Betracht kommt, zu beeinflussen. Wir haben oben die Versuche von Pictet genannt, der die Kondensation mit Methylal auch auf die Gesamtheit des Hydrolysats ausdehnte; es wäre hier auch ähnlicher Bestrebungen von Engeland¹ zu gedenken, der die Methylierung der Aminosäuren ebenfalls auf das gesamte Hydrolysat anwandte, in der Hoffnung dadurch alkaloidartige Verschweißungen zu erzielen.

In dieser groben Weise arbeiten die Pflanzen gewiß nicht. Es fällt doch gerade auf, wie fein spezialisiert die einzelnen Pflanzen in der Bildung stets der gleichen ganz eigenartigen Wirkungsstoffe sind. Wäre die Alkaloidbildung ein so grober Vorgang, wie es die Einwirkung eines einzigen Kondensationsmittels auf eine große Zahl verwandter Stoffe darstellt, dann wäre es nicht zu verstehen, warum dieser Vorgang nicht viel öfters, bei den meisten Pflanzen auftritt, und man sollte erwarten, daß die gleiche Pflanze bald dieses, bald jenes Konglomerat von stickstoffhaltigen Kondensationsprodukten enthielte.

Wenig fruchtbar sind auch alle jene Hypothesen, die die Alkaloide von stickstofffreien Muttersubstanzen ableiten wollen, weil dann überhaupt jede sichere Grundlage verschwindet. Gerade über die Art der Bildung der stickstofffreien Spezialstoffe der Pflanze wissen wir sehr wenig, ja wir sind noch am sichersten, wenn Konstitutions-Analogien uns deren Abwandlung aus Aminosäuren gestatten, wie wir dies S. 42 für die Acrylsäuren dargestellt haben, die man sich leicht durch erschöpfende Alkylierung von Aminosäuren entstanden denken kann. Der Verfasser hat sich daher auch kritisch gegen jene Anschauungen gewandt und sie als Arbeitshypothesen verworfen, die etwa die Bildung des Phenylalanins aus der Zimtsäure vorsehen, überhaupt die Entstehung der allgemein verbreiteten Bausteine aus sporadisch auftretenden Inhaltsstoffen ableiten, über deren Bildung doch auch nichts sicheres bekannt ist.

Wie wenig befriedigend solche frühere Erklärungsversuche der Alkaloidbildung waren, hat der Verfasser seinerzeit an dem öfters

1) R. Engeland, Arch. d. Pharm. 247. 463 (1909).

zitierten Beispiel demonstriert, wonach man die Alkaloide aus den sie begleitenden Säuren abzuleiten versuchte. So sollte die verbreitete Äpfelsäure durch wasserentziehende Mittel in Cumalinsäure übergehen (Näheres s. 1. Auflage, S. 268), diese als Pyrnderivat durch Einwirkung von Ammoniak in das entsprechende Pyridon. Damit ist aber so gut wie nichts gewonnen, da sich nur wenige Alkaloide mit den Pyridonen überhaupt in Beziehung setzen lassen, weil die Zwischenprodukte in Pflanzen nicht nachgewiesen wurden und schließlich, weil es kaum einem Zweifel unterliegen kann, daß die Äpfelsäure dem Asparaginsäure-Umbau ihre Entstehung verdankt, man also überhaupt wieder bei den Aminosäuren ansetzen müßte, um die Bildung solcher Pyridonderivate zu erklären. Auch zwischen den heterocyklischen, aber stickstofffreien Säuren der Pyronreihe¹, wie der in Papaveraceen auftretenden Chelidonsäure und Meconsäure (s. S. 484), die ebenfalls mit Ammoniak in Pyridonderivate überfahrbar sind, und den Alkaloiden der Papaveraceen, die wir als Isochinolinderivate kennen gelernt haben, ergeben sich keine Zusammenhänge und brauchen auch keine mehr gesucht zu werden, seitdem uns die Erfahrung lehrte, daß sich die Umwandlungsprodukte der aromatischen Aminosäuren zu den in der Natur so oft aufgefundenen Benzylderivaten substituierter Isochinolinbasen zu kondensieren vermögen. Wenn neuerdings wieder ähnliche Hypothesen aufgestellt wurden, wie die Bildung von Alkaloiden aus Oxybenzoesäurederivaten, Glukose und Aminen², wird man ihnen das eben ausgeführte vorhalten dürfen. In diesem Falle handelte es sich um die Beobachtung, daß sich das Bergenin, das seiner Konstitution nach aus Gallussäure und Glukose entstanden sein könnte, bei der Einwirkung von Ammoniak in Isochinolinderivate umwandeln läßt. Bei der Aufstellung solcher Hypothesen wird gar zu leicht vergessen, daß damit noch gar nichts gesagt ist, wenn in irgendeiner Weise irgendein Isochinolinderivat entsteht, daß vielmehr die natürlichen Isochinolin-Alkaloide fast durchwegs einer eng begrenzten Gruppe von mannigfach nuancierten Verbindungen angehören, die alle mehr oder weniger dem früher dargestellten Bildungsschema im Sinne der Bischler-Napieralskischen Reaktion entsprechen.

Einige Zeit suchte man auch durch Vergleich mit gewissen Lichtreaktionen die Bildungsweise der Alkaloide zu „erhellen“. Da alle Synthesen in der Pflanze im letzten Grunde einem lichtchemischen Vorgang, der Kohlensäure-Assimilation, sich angliedern, ist ohne tiefere Berechtigung der Bildung alkaloidartiger Verbindungen im Lichte eine gewisse Be-

1) Eine Ausnahme bildet die Citracinsäure, deren Bildung aus Zitronensäure und Ammoniak S. 245 dargestellt wurde. Hier handelt es sich aber um keinen ständigen Vorgang in einer Alkaloide bildenden Pflanze, sondern um ein einmal nachgewiesenes Produkt in schlecht gelagerten Zuckerrüben.

2) A. E. Tschitschibabin u. Mitarb., *Annal. d. Chem.* **469**, 93 (1929).

deutung zugesprochen worden. Die Tatsache, daß bei einzelnen Pflanzen eine vermehrte Alkaloidbildung im Sonnenlichte zu konstatieren war, läßt sich durch unsere Anschauungen mindestens ebensogut erklären, wie mit der Annahme direkter lichtchemischer Alkaloidbildungs-Prozesse, da bei vermehrter assimilatorischer Tätigkeit auch ein Plus von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten zur Verfügung stehen kann.

Inghilleri¹ glaubte durch eine Lichtsynthese aus Ammoniak, Methylalkohol und Formaldehyd ein Alkaloid $C_6H_5N_2O$ erhalten zu haben. Wie Sernagiotto und Hoschek² zeigten, handelte es sich aber um Urotropin. Um Reaktionen mit Formaldehyd handelte es sich auch bei den Versuchen von Baly, Heilbron und Stern³, die mit Kohlensäure gesättigte Ammoniaklösungen während 20–300 Stunden mit ultravioletten Strahlen belichteten. Es bildete sich zunächst unter dem Einfluß des entstandenen Formaldehyds Methylamin, Salpeter- und salpetrige Säure, während später Pyridin und Piperidin, schließlich auch Coniin entstanden sein sollen. Snow und Stone⁴ wiesen aber darauf hin, daß letztere Basen nicht einwandfrei nachgewiesen wurden. Schon Werner konnte zeigen, daß die Einwirkung von Formaldehyd auf Salmiak zu einer Reihe von Basen führe, die in analytischer und physiologischer Hinsicht dem Coniin ähnlich sich verhielten.

Paternò und Maselli⁵ beschrieben eine Base der Formel $C_{18}H_{18}N_2$, die durch mehrmonatliche Belichtung von Acetophenon und Ammoniak entstanden war. Paternò suchte auch auf lichtchemischem Wege neue Gruppen in Alkaloide einzuführen, um gewünschte physiologische Wirkungen zu erhalten. Er untersuchte die Lichtkondensation von Ketonen mit Nicotin, Spartein, Coniin, Piperin, Papaverin, Narcein, Strychnin.

Nach Baudisch und Mayer⁶ führt die Belichtung von Formaldehyd- und Nitritlösungen zu einem Gemisch von Verbindungen, die neben Methylamin ein gelbbraunes Öl einschließen, das Geruch nach Tabaklauge zeigt. Nicotin selbst ist in reinem Zustand fast geruchlos. Bei der Belichtung in wässriger Lösung in Gegenwart von Sauerstoff zersetzt es sich und gibt schließlich Nicotinsäure und Methylamin.⁷ Über das Verhalten der Tabakpflanze im Licht hinsichtlich des Nicotingehaltes s. S. 339.

1) G. Inghilleri, Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**. 64 (1912).

2) E. Sernagiotto u. A. Hoschek, ebd. **90**. 437 (1914).

3) E. Ch. C. Baly, J. M. Heilbron und H. J. Stern, Journ. Chem. Soc. **123**. 185 (1923).

4) O. W. Snow u. J. Fr. S. Stone, ebd. **123**. 1509 (1923). — E. A. Werner, ebd. **111**. 844 (1917).

5) E. Paternò u. C. Maselli, Gazz. chim. ital. **42**. I. 65 (1912). — **44**. I. 237 (1914). — E. Paternò, ebd. **44**. II. 99 (1914).

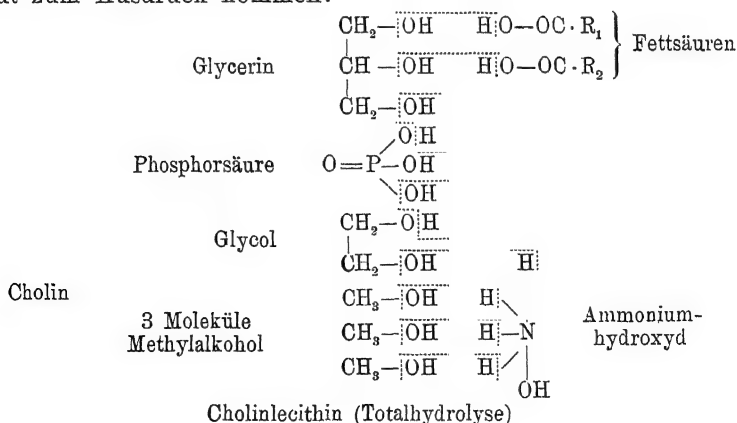
6) O. Baudisch u. E. Mayer, Ber. d. d. chem. Ges. **46**. 115 (1913).

7) G. Ciamician u. P. Silber, ebd. **48**. 181 (1915).

Wie man sich im einzelnen die Bildung der Alkaloide vorstellen kann, ist bei den einzelnen Alkaloidgruppen schon erörtert worden, soweit gut fundierte Ansichten vorliegen oder genetische Gesichtspunkte die Konstitutionserforschung leiteten.

Bei der Besprechung des Trimethylamins haben wir schon darauf hingewiesen, daß die erschöpfende Methylierung auch ein natürlicher Vorgang sein dürfte, der von Aminosäuren zu Acrylsäuren (S. 45) oder zu ungesättigten Alkoholen (S. 65) führen könnte. Wir haben dort schon auf die eigenartige Sonderstellung der Methylgruppe aufmerksam gemacht. Die Erklärung, die der Verfasser wiederholt hierfür gegeben hat, ist die folgende¹: Es ist eine unrichtige Fragestellung, wenn man die Frage aufwirft, warum man unter den Naturprodukten immer nur Methyl-Äther, Methylester, N-Methylverbindungen, nicht aber auch Äthyl-, Propyl-Äther usw. findet. Man übersieht bei dieser Fragestellung, daß die einfachen Alkohole der aliphatischen Reihe nur in chemisch-systematischem Sinne, nicht aber im biologischen zusammengehören und vergleichbar sind. Man begeht also den gleichen Fehler, wie wenn man vergißt, daß der Alkaloidbegriff etwas künstlich Festgesetztes ist und aus den Eigenschaften eines Alkaloids oder einer Alkaloidgruppe auf solche anderer schließt.

Der Methylalkohol ist biologisch das erste Glied der mehrwertigen Alkohole der Assimilation; der Äthylalkohol ist der Alkohol des Zuckerabbaus im Sinne der alkoholischen Gärung; die höheren einwertigen Alkohole sind Abbauprodukte der Aminosäuren in der Hefengärung. In aufbauenden Prozessen, wie es die Bildung des Lecithins, bzw. seines quaternären Amins (Cholin) ist, bei der Bildung von Estern, Äthern und Alkyl-Aminen, Alkyl-Aminosäuren (Betaine), kommt daher nur der Methylalkohol in Betracht. Ein Blick auf das Konstitutionsbild des Lecithins läßt dies gut zum Ausdruck kommen:

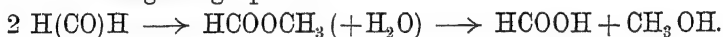


¹) G. Trier, Die Naturwissensch. 2. 927 (1914). — Vorlesungen über die natürlichen Grundlagen des Antialkoholismus. 1. Bd. 6. u. 7. Vorlesung. Berlin 1917.

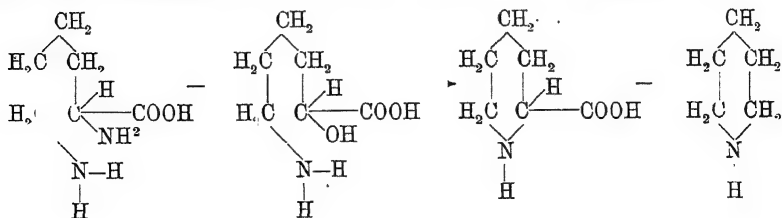
Die Hydrolyse des Cholinlecithins mit verdünnten Säuren und Laugen führt zu Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und Cholin. Denkt man sich letzteres aber weiter hydrolysiert bis zu Glycol, Ammoniak und Methylalkohol, dann sieht man, daß im Lecithin alle 3 mehrwertigen Alkohole der Assimilation verborgen sind, das heißt alle 3 Alkohole, die gleichviel alkoholische Hydroxyle wie Kohlenstoffatome enthalten. Der Methylalkohol mit einem einzigen Kohlenstoffatom kann natürlich von der systematischen Chemie nicht zu den mehrwertigen gezählt werden, aber das vollkommen aufgelöste Bild des Lecithins verrät, daß er biologisch zum Glycol und Glycerin gehört.

Von diesem Gesichtspunkt aus ist es durchaus verständlich, daß primär immer nur Methylverbindungen entstehen und in den wenigen Ausnahmen, wo man doch Äthylverbindungen angetroffen hat, es sich entweder um Kunstprodukte handelte, wie beim sogenannten kristallisierten Chlorophyll, bei dem der als Lösungsmittel angewandte Alkohol den natürlichen Alkohol (Phytol) in der Umesterung verdrängte, oder aber um sekundäre Umwandlungsprodukte, wie bei der angenommenen Bildung von Äthylamin bei der Fäulnis von Alanin enthaltenden Produkten: $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 + \text{CO}_2$. Über Propylamin aus Glutaminsäure s. S. 46.

Das methylierende Agens ist immer der Methylalkohol, auch wenn, wie im künstlichen Methylierungsversuch, der Formaldehyd angewendet wird. Über die Art der Umwandlung des Formaldehyds in Ameisensäure und Methylalkohol sind verschiedene Ansichten geäußert worden. Nach Emde¹ entsteht bei vorsichtiger Destillation von Formaldehyd mit wässrigem Ammoniak viel Ameisensäure-methylester, was für dieses Schema der Umlagerung spreche:



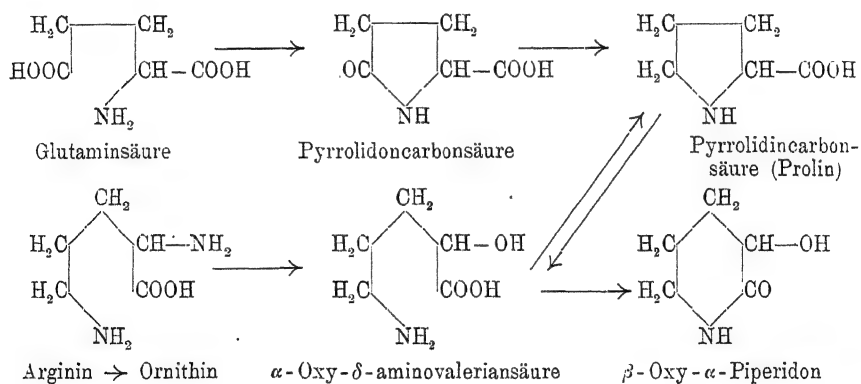
Zur Bildung von Alkaloiden mit Pyridinringen schien besonders prädestiniert das Lysin. Schon der Entdecker des Lysins, Drechsel, hat diese Base als Muttersubstanz von Alkaloiden in Betracht gezogen und beobachtet, daß beim schnellen Erhitzen des Lysins coniinähnlich riechende Basen entstehen. Die Bildung von Piperidin, wie von reaktionsfähigen Piperideinen,



1) H. Emde, Apothek.-Zeitg. **44**. 1125 (1929). — E. A. Werner, Journ. Chem. Soc. **111**. 846 (1917).

die mit anderen Gruppen zu den verschiedenen Schierlingsalkaloiden zusammentreten könnten, läßt sich auch unter Zuhilfenahme von Reaktionen erklären, die in der Biologie bekannt sind.

Wenn Troensegaard (l. c.) unter den Reduktionsprodukten gewisser Proteine auf Piperidin stieß, so ist allerdings kaum auf das Lysin als Muttersubstanz zu rechnen, sondern viel eher auf einen Vorgang der Ringschließung durch innere Säureamidbildung. Wie die Glutaminsäure leicht in Pyrrolidoncarbonsäure (s. S. 101) übergeht, die durch Reduktion Prolin liefert, kann vom Arginin über Ornithin durch weitere Hydrolyse α -Oxy- δ -Aminovaleriansäure entstehen. Wie E. Fischer und G. Zemplén¹ zeigen konnten, läßt sich die letztgenannte Säure mit Methylalkohol und Salzsäure verestern. Versucht man aber den Ester mittels Alkalien in Freiheit zu setzen, so erhält man an seiner Stelle das Anhydrid der Aminosäure, nämlich das β -Oxy- α -Piperidon. Eine solche Verbindung wird dann bei der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol leicht Piperidin bilden können. Da Gliadine überhaupt kein Lysin enthalten, ist wenigstens für diese Proteine das Lysin als Muttersubstanz des Piperidins ausgeschlossen. Man sieht, daß die Versuche Troensegaards nichts für die Präexistenz von Pyridinringen im Eiweiß besagen. Die folgenden Formulierungen geben ein Schema für die Zusammenhänge zwischen aliphatischen Eiweiß-Bausteinen mit Pyrrolidin- und Piperidin-Verbindungen:



Durch Oxydation des Piperidins läßt sich tatsächlich α -Oxy- δ -aminovaleriansäure gewinnen, die nach Sörensen² ebenso wie die isomere α -Amino- δ -oxyvaleriansäure in Prolin überführbar ist. Da Prolin bei der Fäulnis in δ -Amino-

1) E. Fischer u. G. Zemplén, Ber. d. d. chem. Ges. **42**. 4878 (1909).

2) S. P. L. Sörensen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**. 236 (1908).

valeriansäure übergeht, so ist die α -Oxy- δ -aminovaleriansäure offenbar das Zwischenglied, und die Reduktion derselben zu δ -Aminovaleriansäure entspricht einem biologischen Reduktionsprozeß, der der Reduktion von Pyrrolidonen und Piperidonen an die Seite zu stellen ist. Erinnert sei (s. S. 82), daß auch Arginin durch Fäulnißbakterien zu δ -Aminovaleriansäure abgebaut wird. Es handelt sich also in unseren schematisch angegebenen Umwandlungen durchwegs um biologisch wahrscheinliche Prozesse.

In unseren weiteren Betrachtungen werden wir dem Zusammenhang zwischen Konstitution und Verbreitung besondere Aufmerksamkeit schenken. Wir haben behauptet, daß sich eine gesetzmäßige Regel nachweisen läßt, wonach alkaloidartige Verbindungen in der Natur um so verbreiteter auch in nicht genetisch verwandten Organismen auftreten, je näher sie den ubiquitären Muttersubstanzen, die meist Aminosäuren sind, stehen.

Vom genetischen Standpunkt sind daher in Parallele zu setzen die Methylierungsprodukte von Aminosäuren, der Purinbasen und der Lecithinbase Colamin. Von letzterer sind unvollkommen methylierte Vertreter noch nicht bekannt. Von den Purinbasen ist einzig das Xanthin in methylierten Derivaten in Pflanzen gefunden worden, auch hier vornehmlich in vollkommen methylierter Form (Caffein), seltener unvollkommen methyliert (Theobromin, Theophyllin). Die Aminosäuren schließlich sind mit wenigen Ausnahmen (Surinamin, Oxyhygrinsäure) wenig verbreiteter Repräsentanten durchwegs bis zur Ammoniumbase methyliert gefunden worden, sobald der Methylierungsvorgang an der Aminosäure selbst ansetzte.

Als solche vollkommen methylierte Aminosäuren, die, je nachdem, ob der basische Stickstoff noch vertretbare Wasserstoffatome enthielt oder nicht, 3, 2 oder nur noch eine Methylgruppe aufzunehmen vermochten, haben wir kennen gelernt: Das allen Reichen der organischen Natur angehörende einfachste Betain, Glykokollbetain oder Betain schlechtweg, das Hypaphorin, Ergothionin, dessen bemerkenswertes Vorkommen im Blute S. 685 besprochen wurde, das Hercynin; das Carnitin, Butyrobetain, Myokynin als Vertreter der tierischen Betaine. Allen diesen Betainen ist gemeinsam, daß sie Trimethyl-ammonium-Basen darstellen, da stets die NH_2 -Gruppe bis zum Ammonium umgebildet wurde. Dabei sind die Betaine des Histidins, Thiohistidins und Tryptophans gleichzeitig heterocyklische und damit alkaloidähnliche Basen. Bei den Pflanzenbetainen der Pyrrolidingruppe Stachydrin, Betonicin und Turicin ist das basische Stickstoffatom im Ringe mit 2 Valenzen bereits belegt, so daß die Betainisierung nur noch 2 Methylgruppen anzugliedern vermag. Trigonellin schließlich mit tertiärem Stickstoffatom des Pyridinrings ist einfach durch Anlagerung der beiden Reste des Methylalkohols, CH_3 - und OH aus Nicotinsäure zu denken, diese selbst etwa Surinamin und Oxyhygrinsäure

vergleichbar, also als unvollkommen stabilisiertes Produkt einer Aminosäuren-Umwandlung.

Bemerkenswert ist, daß die nächsten Homologen des Betains bisher natürlich nicht gefunden wurden, wie auch trotz verschiedener Behauptungen die Homologen des Cholins nicht mit Sicherheit nachzuweisen waren. Der Verfasser hat dafür eine Erklärung gegeben, die mit jener über die Rolle des Methylalkohols als Alkohol der Assimilation zusammenhängt. Die Bildung von Cholin und Betain erfolgt ja sicher unabhängig von einander, wie schon die ganz verschiedene Verteilung dieser Basen in der Natur zeigt. Sie haben aber insofern einen analogen Ursprung, als die nicht methylierten Verbindungen, also Colamin und Glykokoll, die allgemein verbreitete Zellbausteine darstellen, durch einen gemeinsamen Prozeß entstehen dürften, nämlich durch die aldehyd-mutatische Umwandlung des Glycolaldehyds (Cannizzarosche Reaktion), der ja als das erste Umwandlungsprodukt des in der Assimilation gebildeten Formaldehyds zu mehrwertigen „Kohlehydraten“ erscheinen muß.

Diese Umwandlung führt zuerst zu Glycol und Glycolsäure, die dann nach dem vom Verfasser entwickelten Ansichten¹ zu Colamin und Cholin einerseits, zu Glykokoll und Betain anderseits werden.

Nach diesen Anschauungen kämen die höheren Choline und aliphatischen Betaine nicht als verbreitete Naturstoffe in Betracht, weil die Assimilation zunächst nur zu den sauerstoffreicheren Gliedern der Oxyaldehyde führt, von denen aber allem Anscheine nach nur noch die mit der Bildung von Glycerin, Glycerinsäure, Serin zusammenhängenden Prozesse allgemeinere Gesichtspunkte zu verfolgen gestatten. Über die bei der primären Synthese im Assimilationsvorgang maßgebenden Vorgänge wird man vielleicht bestimmtere Anschauungen auf Grund der ausgezeichneten Arbeiten entwickeln können, die C. Neuberg² über die Zuckerspaltungen ausführte und die das Methylglyoxal in den Mittelpunkt des Interesses rückten.

Jedenfalls verliert sich schon bei den höheren aliphatischen Aminosäuren der Proteine der Pfad, der ihre Bildung verfolgen ließe. Bemerkenswert ist nur, daß diese C₃-Gruppe dann auch bei den komplizierter gebauten Aminosäuren immer wieder zum Vorschein kommt, da die Aminosäuren vornehmlich Alaninderivate darstellen und auch der Benzolkern mit seinen 6 Kohlenstoffatomen eine solche innere Gesetzmäßigkeit erwarten läßt. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich nicht bloß verwandt mit dem Vorherrschen der Hexosen bei den Kohlehydraten, dem Auf-

1) Hier und an anderen Stellen ist vornehmlich die Schrift gemeint: G. Trier, Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine. Berlin 1912.

2) C. Neuberg, Die Naturwissensch. 18. 427 (1930). — M. Kobel u. M. Scheuer, Biochem. Zeitschr. 216. 216 (1929) und frühere Arbeiten.

treten von cyklischen Hexiten, dem Vorherrschen der Fettsäuren mit durch 6 teilbarer Kohlenstoffatomzahl, sondern sie dürfte damit genetisch zusammenhängen.

Während wir den Äthylalkohol als ein Nebenprodukt dissimilatorischer Prozesse für die synthetischen Vorgänge der Alkaloidbildung in höheren Pflanzen gar nicht erst zu erwarten brauchen, scheinen Acetaldehyd und Essigsäure doch eine wesentlich andere Rolle zu spielen. Die Essigsäure wird nicht nur neben den Alkaloiden als Pflanzensäure gefunden, sondern auch mit alkoholischen Gruppen der Alkaloide verbunden zu Estern, wie bei den Aconitinen, dem Acetylcholin, als Säureamid wie beim Colchicin. Die Mitwirkung des Acetaldehyds beim Aufbau cyklischer Alkaloide können wir überall da vermuten, wo Ringschlüsse erfolgten im Sinne jener, die für die Bildung des Isochinolinrings S. 873 besprochen wurden, wo aber an der Stelle, an der das ringschließende C-Atom eingetreten ist, noch eine Methylgruppe sich angehängt findet. Diese Erscheinung findet man wiederholt. Es ist z. B. an die Anhalonium-Basen zu erinnern, an das Harman und Harmin (s. a. unten). Hier sind auch die synthetischen Nachahmungen der vermuteten natürlichen Prozesse zum Ziel gelangt, wenn man die Kondensation mit Acetaldehyd vornahm, analog den früher angegebenen Synthesen von Isochinolinderivaten mit Formaldehyd (Methylal).

Indessen bedeuten solche Parallelen zwischen synthetischen und natürlichen Möglichkeiten keineswegs Beweise. Man denkt bei den natürlichen Vorgängen an die Mithilfe von Enzymen und damit an die Einbeziehung selbst einfachster Reaktionen wie die Methylierung in ein recht kompliziertes colloidchemisches System mit noch nicht genügend bekannten Wirkungsfaktoren. Aber auch rein chemische Überlegungen machen es wahrscheinlich, daß eines der Geheimnisse der natürlich verlaufenden chemischen Vorgänge, die unter so viel milderer Bedingungen sich vollziehen, als jene des chemischen Laboratoriums, darin zu suchen ist, daß sie sich an weniger einfachen Substraten vollziehen, aus denen das existenzfähig gewordene Umwandlungsprodukt dann entlassen und damit in Freiheit gesetzt wird. So spricht unsere Anschauung über die Entstehung des Cholins von selbst dafür, daß es in der Pflanze nicht einfach aus dem Colamin durch Methylierung gebildet wird. Colamin tritt wahrscheinlich als solches kaum auf, sondern es wird dieser Komplex erst abhydrolysiert, nachdem er sich durch die Methylierung innerhalb des Lecithin-Moleküls bildete, dadurch auch stärkere Basicität annahm, die die Bindung mit der veresternden Phosphorsäure lockerte. Wie ja auch neue Veresterungen des Cholins zu Acetylcholin, die z. B. im Darm und im schlagenden Herzen („Vagusstoff“) angenommen werden, zu recht labilen, leicht wieder verseifbaren Produkten führen.

Vielleicht sind Analogien auch für die beiden andern Gruppen methylierter Zellbausteine heranziehbar. Die Aminosäuren sind im Eiweiß selbst, wenigstens zum größten Teil, durch ihre Aminogruppen miteinander verbunden. Man findet daher keine methylierten Aminosäuren bei der Proteinhydrolyse, andererseits aber auch von manchen Aminosäuren niemals die freien Betaine, so daß der Gedanke naheliegt, jene erschöpfende Methylierung von Aminosäuren, die wir für die Bildung von Acrylsäurederivaten in Betracht gezogen haben, könne mitunter am Eiweiß selbst ansetzen und den Stickstoff endständiger Aminogruppen vorzeitig aus dem Verband als Trimethylamin herauslösen. Bemerkenswert in diesem Zusammenhange ist jedenfalls, daß von Abderhalden und Schwab¹ gezeigt wurde, daß gerade das hier besonders in Betracht kommende Tyrosin sich mit Diazomethan in ein beständiges Betain (Tyrosinbetain-methyläther) umwandeln lasse. Bezüglich der älteren Angaben von Körner und Menozzi s. S. 41. In reifenden Pflanzensamen (Gramineen) scheint dieser Vorgang der Abhydrolysierung von Trimethylamin, hier aus dem Cholinlecithin, ein allgemeiner Prozeß zu sein, um den Stickstoff anderwärts zu verwerten.

Auf einen vergleichbaren Vorgang in der Reihe der Nucleinstoffe, der auch eine solche Bildung von methylierten Xanthinbasen wie Caffein innerhalb des höheren Verbandes nicht unwahrscheinlich macht, weist eine Beobachtung von St. Benedict² hin, wonach es gelingen soll, aus roten Blutkörperchen eine kristallisierte Substanz zu gewinnen, die aus Harnsäure besteht, welche an Ribose und Phosphorsäure gebunden ist. Aus dieser Entdeckung, die von K. Felix bestätigt wurde, ergibt sich also, daß sich die Umwandlung des Guanins in Xanthin und die Oxydation des letzteren zu Harnsäure im tierischen Organismus im Komplex des Nucleotids (der einfachen Nucleinsäure, Guanylsäure, s. S. 211) vollzieht.

Auf diese Umwandlungen im höheren Verbands hat der Verfasser³ auch aufmerksam gemacht anlässlich einer Besprechung der Glukuronsäure-Verbindungen, die man immer häufiger natürlich traf. Es ist kaum anzunehmen, daß sich eine solche Verbindung frei bilden könnte, da bei der Oxydation eines Zuckers doch wohl zuerst die endständige Aldehydgruppe und nicht die endständige Alkoholgruppe angegriffen würde. Die Oxydation des Zuckers zu Glukuron-, bzw. Galakturonsäure (Galaktose, Pektinstoffe) findet also offenbar, so lange noch die Aldehydgruppe glukosidisch festgehalten ist, statt.

Was nun die Verbreitung der methylierten Aminosäuren und der Methylxanthine betrifft, so hat man hier verschiedentlich angesetzt, um

1) E. Abderhalden u. E. Schwab, Zeitschr. f. physiol. Chem. **148**. 17 (1925).

2) Zit. von Fr. Müller, Münchn. med. Wochenschr. **1927**, S. 1508.

3) G. Trier, Schweiz. Apoth. Zeitg. **53**. Nr. 35 (1915).

Beziehungen zwischen der botanischen Systematik und dem Auftreten bestimmter Inhaltsstoffe aufzustellen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß gewisse Beziehungen bestehen. So haben wir selbst auf Grund der botanischen Verwandtschaft nach neuen Fundorten gesucht, allerdings nicht immer mit Erfolg, da mitunter auch nahe verwandte Pflanzen hinsichtlich des Gehalts an Betainen nicht übereinstimmten, die gleiche Pflanze auch nicht immer das gleiche Betain zu enthalten scheint oder doch nicht immer in genügender Menge, um dieses sicher nachzuweisen. Andererseits haben solche Anlehnungen an die botanische Systematik zur Entdeckung neuer Betaine bei den Labiaten geführt (Betonicin, Turicin). Die Zusammenstellung über die Verbreitung des Trigonellins S. 249 zeigt deutlich, daß dieses den spezifischen Alkaloiden noch am nächsten stehende Betain in vielen systematisch weit voneinander stehenden Pflanzenfamilien angetroffen wurde, daß aber andererseits z. B. nicht nur Trigonella, sondern Erbsen und Bohnen unter den Schmetterlingsblütlern dieses Betain führen. Die Betaine der Protingruppe sind wiederholt bei Labiaten nachgewiesen worden; wir fanden aber keine Betaine bei *Glechoma*, *Salvia*, *Ajuga*, *Rosmarinus*.¹ Gerade das Vorkommen in solchen Familien wie den Labiaten, in denen man Alkaloide komplizierterer Konstitution nicht findet, zeigt das Wesen der Betaine als „primitivste Formen der Alkaloidbildung in den Pflanzen“. Der Annahme, daß Betain oder auch Trigonellin selbst Bestandteile von Eiweißstoffen oder Lecithinen sein könnten, bin ich wiederholt entgegengetreten. Staněk² hat sich eingehender mit der Bedeutung des Betains befaßt. Er wollte aus seinen Bestimmungen der Betainmenge in verschiedenen Vegetationsstadien bei *Chenopodiaceen* auf eine wichtige Funktion schließen, die es zu erfüllen habe. Die ungenügende Beweiskraft der Versuche und der aus diesen gezogenen Schlüsse, sowie die Gründe, die für die Betrachtung der Betaine als alkaloidartige Abfallstoffe sprechen, haben Schulze und Trier (l. c.) auseinander gesetzt. Staněk und Domin³ haben nach ihrem Verfahren Betain in vielen *Chenopodiaceen* und *Amarantaceen* nachgewiesen. Sie gehen zu weit, wenn sie aber dieses Betain als nur für diese beiden Familien charakteristisch ansehen. Ihre Befunde decken sich auch nicht immer mit früheren. Man kann wohl nur sagen, daß selten systematische Untersuchungen über die Verbreitung der Betaine ausgeführt wurden, man daher nur ein beiläufiges Bild darüber besitzt; daß insbesondere die einzelnen Betaine isoliert und charakterisiert werden müßten, um nicht Irrtümer aufkommen zu lassen; daß die bisherigen Befunde aber dafür sprechen, daß das Auftreten ein unregel-

1) E. Schulze u. G. Trier, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **76**. 258 (1912). — **79**. 235 (1912). — K. Yoshimura u. G. Trier, *ebd.* **77**. 290 (1912).

2) V. Staněk, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **72**. 402 (1911). — **75**. 262 (1911).

3) V. Staněk u. K. Domin, *Zeitschr. f. Zuckerind. in Böhmen* **34**. 297 (1910).

mäßiges und sporadisches ist, wie man es von Basen erwarten kann, die durch einen einzigen, wenig charakteristischen Vorgang aus stets vorliegenden Muttersubstanzen entstehen. Da die Zuckerrübe reich an Betain ist, ist nicht zu verwundern, daß es andere Chenopodiaceen auch sind, aber typisch ist weder Glykokollbetain, noch ein anderer den Aminosäuren so nahestehender Pflanzenstoff, weder für eine bestimmte Pflanze noch eine Pflanzenfamilie.

Es wurde schon bemerkt, daß wir auch das Caffein den Betainen hinsichtlich seiner Genetik und Verbreitung in den Pflanzen anreihen können. Hier ist es allerdings die physiologische Wirkung die auf dieses methylierte Produkt eines regelmäßig auftretenden Inhaltskörpers aufmerksam machen kann. So ist vor einigen Jahren als eine weitere caffeinhaltige Droge das „Yocco“ genannt worden, die Stengelrinde einer am Putumayo und Caqueta in Columbien wachsenden Pflanze, aus der die Eingeborenen ein euphorisches Anregungsmittel bereiten.¹

Auch für das Caffein gilt, daß dieser Vorgang der völligen Methylierung des Xanthins zwar in allen Pflanzenfamilien erwartet werden könnte und eine systematische Analyse noch manche Pflanze ausfindig machen dürfte, die in kleinen, sich nicht mehr verratenden Mengen diese Base enthält. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit, daß nahe verwandte Pflanzen der als caffeinführend erkannten das „Alkaloid“ ebenfalls enthalten, groß. Wir haben dies an Hand einer kleinen Tabelle S. 215 demonstriert. Aus der Aufstellung der Alkaloide nach verwandten Pflanzenfamilien konnte man auch ersehen, daß mehrere der caffeinführenden Familien einander nahestehen. So sind die Aquifoliaceen, Sapindaceen, Sterculiaceen und Theaceen dicht nacheinander genannt worden (s. S. 759); sie stehen einander wohl auch im natürlichen System, das auf Grund serologischer Verwandtschaftsreaktionen gebildet wurde, nahe. Andererseits sind die Rubiaceen (Kaffee!) und die Liliaceen möglichst wenig untereinander und mit der oben bezeichneten Gruppe verwandt. Es war daher jedenfalls zuweit gegangen, als man das Caffein als „Leitstoff“ für die chemische Kontrolle verwandtschaftlicher Beziehungen der Pflanzen heranziehen wollte und die Frage ventilerte, ob die caffeinführenden Pflanzen nicht einander näher stehen, als man dies auf Grund der morphologischen Merkmale in den gebräuchlichen Systemen der Botanik darzustellen pflegte.

Die Versuche, die Pflanzenchemie für die botanische Systematik nutzbar zu machen, sind sehr häufig begonnen worden, meist im Anschluß an eine interessante Feststellung, deren allgemeinere Gültigkeit geprüft werden sollte. Die Resultate waren bisher dürftig. Die Ursachen

1) Rev. scient. par Journ. de Pharm. Belg. 1926. — cit. Schweiz. Apoth.-Zeitg. 64. 519 (1926).

liegen nicht nur in verschiedenen Schwierigkeiten, sondern auch in einem allgemeinen Denkfehler. Man begnügte sich nämlich damit, als „Leitstoffe“ solche zu wählen, die ihrer mehr oder größeren Spezifität wegen geeignet erschienen, ohne zu bedenken, daß über die Brauchbarkeit eines solchen Leitstoffs man sich erst dann im klaren sein kann, wenn man dessen Genetik kennt. Das Caffein ist also deswegen, weil man sich daran gewöhnt hatte es ein Alkaloid zu nennen und weil man Alkaloide als nur für gewisse Pflanzen spezifisch ansieht, noch kein brauchbarer Leitstoff. Brauchbar sind erst solche Verbindungen, von denen man eingesehen hat, daß sie nach einer ganzen Reihe von Umwandlungen entstehen, die selbst nur dort wieder in gleicher Weise und Reihenfolge auftreten, wo der Entwicklungsweg derselbe war. Man hat die Leitstoffe nicht immer isoliert und vielfach auf die unzuverlässigen Farben- oder mikrochemischen Reaktionen hin das Vorkommen des gleichen Leitstoffes angenommen, was natürlich grobe Fehlschlüsse zur Folge haben kann.

Es ist andererseits nicht einmal nötig, daß genau der gleiche Körper als „Leitstoff“ dient, sobald nur nachgewiesen wird, daß ein Stoff ähnlicher Genese vorhanden ist. Entmutigend hat auch gewirkt, daß mitunter der erwählte Leitstoff nicht nur in ganz nahe verwandten Pflanzen fehlte, sondern selbst in der gleichen Art nicht ständig auftrat, wie z. B. das Coniin im Schierling, das Solanin in manchen Solanumarten, das Fehlen von Alkaloiden in manchen Strychnosarten, in manchen Aconitumarten. Ferner auch die verschiedenen Angaben, nach denen für streng spezifisch gehaltene Alkaloide in ganz verschiedenen Pflanzen vorkommen sollten.

Diese Umstände hätten nicht entmutigen müssen. Man hätte sich überzeugen können, daß die durchaus unwahrscheinlichen Angaben, nämlich die nach plausiblen genetischen Erwägungen unwahrscheinlichen Behauptungen, auch tatsächlich nicht zu recht bestanden.¹ Es hätte auch gar nichts ausgemacht, wenn man einmal nachgewiesene Leitstoffe, über deren Genetik man sich ein Bild zu machen vermochte, nicht wiedergefunden hätte. Denn sieht man von solchen übrigens sehr einfachen Verbindungen ab, wie die Citracinsäure oder jene stickstoffhaltigen Säuren die Beattie (s. S. 395, 473) beschrieb, dann können die hochmolekularen, eigenartig gebauten Inhaltsstoffe nur in langen Zeitperioden fixierte Fähigkeiten bezeugen, die ein Charakteristikum für den Weg

1) Die verschiedenen bereits richtiggestellten oder durchaus unglaubwürdigen Angaben sind meist bei den betreffenden Alkaloiden schon genannt worden. Im wilden Hopfen ist weder Morphin noch Coniin enthalten, Morphin ist auch nicht in näher verwandten Pflanzen vorhanden, weder in *Eschscholtzia*, noch *Argemone mexicana*, nicht einmal im *Papaver rhoeas*. Nicotin ist nicht vorhanden bei *Canabis indica* und wohl auch nicht bei *Duboisia Hopwoodii*.

der zurückgelegten Entwicklung darstellen, auch wenn durch äußere Einflüsse wie Düngung, Klima, Anpassung, oder auch durch ganz unbekannte Faktoren hier und dort diese Fähigkeit einmal nicht zum Ausdruck gekommen ist.

Unter jenen, die sich bemühten die Ergebnisse chemisch-analytischer Forschung der botanischen Systematik dienstbar zu machen, sind besonders zu erwähnen: De Candolle 1804 und 1816 in seinem „Versuch über die Arzneikräfte der Pflanzen verglichen mit den äußeren Formen und der natürlichen Klässenentwicklung derselben“. Deutsch 1818. Rochleder, der 1854 in seiner Pflanzenchemie ein kleines Kapitel „Über den Zusammenhang zwischen der Form der Gewächse und ihrer Zusammensetzung“ schrieb. Aus neuerer Zeit E. Schär in einem 1888 vor der „Zürcher naturforschenden Gesellschaft“ gehaltenen Vortrag „Über die Verbreitung chemischer Verbindungen in der Pflanzenwelt“, dann L. Rosenthaler (seit 1907), H. Thoms (1911), v. Wettstein (1911), v. Wiesner (1912) u. a. Mehrere Forscher haben sich auf diesem Gebiete entweder für bestimmte Pflanzengruppen (J. Zellner für höhere Pilze, Zopf für Flechten) oder für bestimmte Pflanzenprodukte (Rosenthaler für Blausäure, Tschirch für Sekrete) spezialisiert. H. Molisch äußert sich in seiner „Mikrochemie der Pflanze“, 2. Aufl. 1921, S. 8 über die Dienste, die die Mikrochemie der Pflanzensystematik geleistet hat.

Wir haben schon angedeutet, daß die mikrochemischen Reaktionen nur mit Vorsicht verwertet werden können. Rosenthaler¹ bemerkte in einem Vortrag: „Ermittelt also der Pflanzenchemiker in einer Pflanze Colchicin, so hat er sie damit als *Colchicum autumnale* bestimmt und selbst dann, wenn ihm alle diejenigen Pflanzenteile fehlen, die der Botaniker unbedingt zur Bestimmung braucht.“ Die Herbstzeitlose bildete aber nur einen „Paradefall“ für solche Bestimmungen, weil sie ein einziges recht charakteristisches Alkaloid in allen Teilen der Pflanze aufweist. In weitaus den meisten andern Fällen liegen die Verhältnisse aber umgekehrt, insofern man aus einzelnen Inhaltsstoffen keine bindenden Schlüsse ziehen kann, auch wenn man alle Pflanzenteile untersucht, während sehr häufig die morphologischen Eigenschaften eines Pflanzenteils die Identifizierung gestatten. Seither ist das Colchicin übrigens auch in andern *Colchicum*-Arten und in verwandten Liliaceen nachgewiesen worden und G. Klein und G. Pollauf (s. Nachträge) geben neuerdings sogar recht viele neue Fundorte auf Grund von mikrochemischen Reaktionen an.

Einen bemerkenswerten Fall, den auch Rosenthaler behandelt, haben wir schon S. 568 genannt, nämlich die systematische Umstellung der *Hydrastis* von den *Ranunculaceen* zu den *Berberidaceen* auf Grund

1) L. Rosenthaler, Beihefte z. Botan. Zentrabl. 21. I. 304 (1907).

des Vorkommens des Hydrastins. Das Berberin selbst kann als „Leitstoff“ für die systematische Stellung der Pflanzen nur mit Kritik verwertet werden, da die leichte Bildung solcher Isochinolinderivate keine genetische Zusammengehörigkeit der Wirtspflanzen sichert. Man muß auch darauf achten, daß vielfach ähnlich reagierende basische Inhaltsstoffe, die farbige Salze liefern, auftreten. Ferner ist recht bemerkenswert, daß gerade die Berberidaceen als Zentrum der Entwicklung zu gelten haben, daß also von hier aus nach den Papaveraceen, Fumariaceen und Menispermaceen sich verschiedene Entwicklungsreihen ergeben, was auch die serologische Bestimmung bestätigt hat.¹

Vorsicht erfordern auch die Angaben über die Verbreitung des Coniins. Oft wird von coniinähnlich riechenden flüchtigen Basen gesprochen, weshalb aber keineswegs gerade das Hauptalkaloid des Schierlings vorhanden sein muß, obwohl es nicht unmöglich erscheint, daß diese einfache Base sich unabhängig da und dort ausbildete. Rosenthaler nahm die Angabe von De Sanctis auf, wonach Coniin auch im schwarzen Holunder nachzuweisen sei und suchte nun eine Verwandtschaft zwischen Conium und Sambucus zu konstruieren, bzw. zwischen Umbelliferen und Caprifoliaceen, durch deren gemeinsame Verwandtschaft mit den Rubiaceen. Diese Verwandtschaft wird aber weder von den gebräuchlichen, auf morphologische Merkmale sich stützenden Systemen, noch von dem modernen serologischen System, das sich auf die Arbeiten von C. Metz² und seinen Mitarbeitern gründet, anerkannt. Viel wahrscheinlicher ist die Annahme, daß De Sanctis sich irrte.

Im Grunde bedeuten die modernen serologischen Methoden offenbar etwas ähnliches, wie es hier für die Auswahl der „Leitstoffe“ empfohlen wird. Die zu untersuchende Pflanzenart enthält allem Anscheine nach Eiweißstoffe, die sich nicht einfach durch den Chemismus, die Zusammensetzung nach C, H, N, O, S-Gehalt und Gehalt an bestimmten Aminosäuren unterscheiden, sondern durch die zunehmende Eigenart der Verknüpfung der Komponenten, also dessen, was man in Anlehnung an die Struktur-Chemie einfacher organischer Stoffe das Skelett nennen könnte. Man injiziert das Eiweiß der betreffenden Pflanze in immer höheren Dosen einem Kaninchen ins Blut. Im Serum des Versuchstiers bilden sich nun jene Stoffe, die das Eiweiß aus dem ursprünglichen Extrakt des Pflanzeneiweiß auszufüllen vermögen. Eiweiß verwandter Pflanzen wird nun mitausgefällt und aus dem Grade dieser Fällbarkeit auf den Grad der „Blutsverwandtschaft“ geschlossen.

1) s. R. Jaretsky, Arch. d. Pharm. **266**. 602 (1928). — Nach Jaretsky gehen die ersten Versuche, die Chemie für die Systematik der Pflanzen nutzbar zu machen, auf Petiver (1699) zurück.

2) C. Metz, „Serum-Reaktionen zur Feststellung von Verwandtschaftsverhältnissen im Pflanzenreich“ in Abderhaldens Biolog. Arb.-Method. XI. 1 S. 1057 (1924).

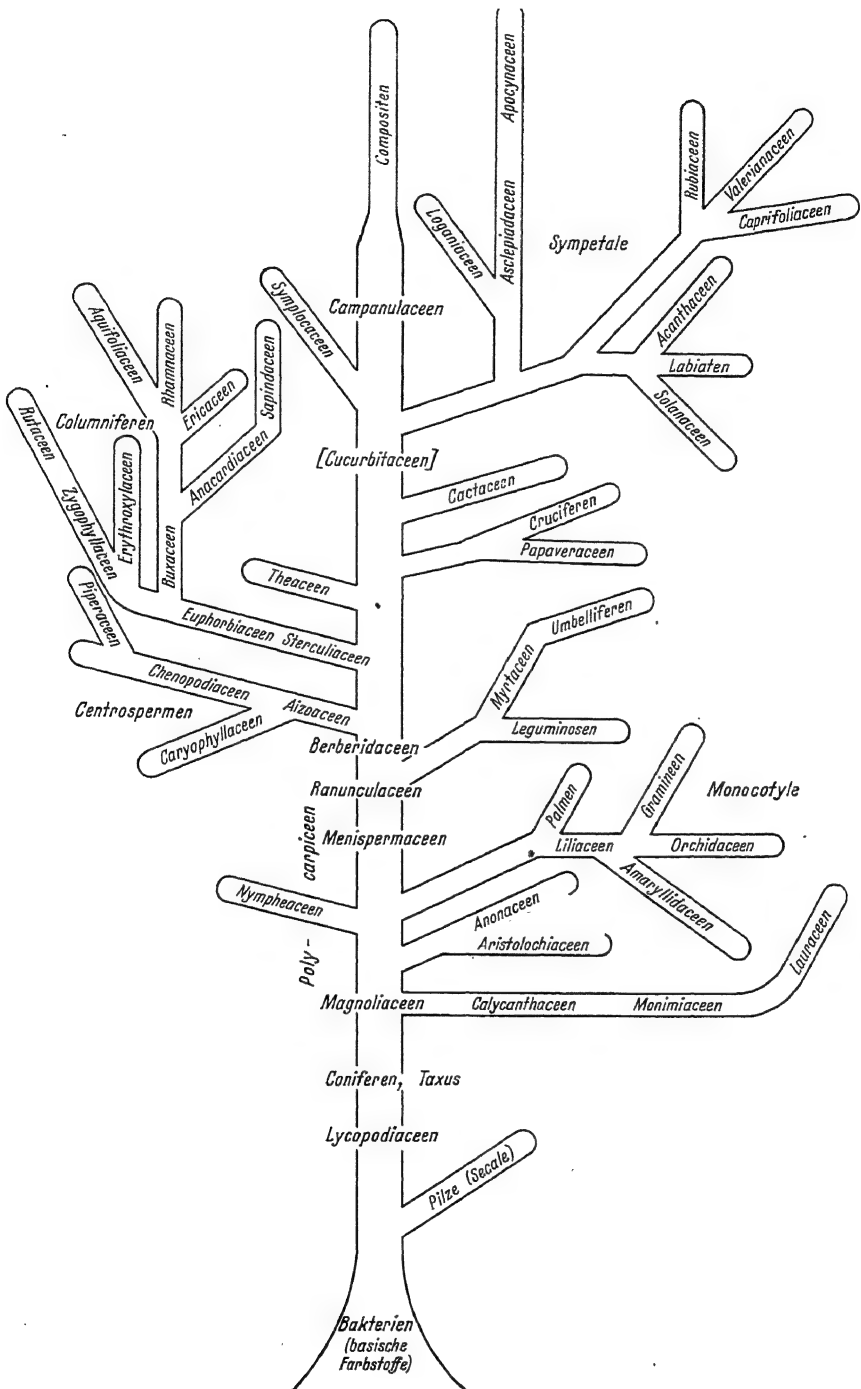
Der Ausdruck Skelett wird hier mit Absicht gewählt, weil auch für die chemischen Leitstoffe der genetischen Verwandtschaft das Skelett das maßgebende sein dürfte, weil nur das Aufkommen neuer chemischer Reaktionsfolgen für die Entwicklung spricht und diese Reaktionsfolgen sich durch die Bildung eigenartiger neuer Ringe und Ketten von C-Atomen manifestieren. Der Ausdruck Skelett soll aber auch andeuten, daß wir damit in der Forschung nach der natürlichen Verwandtschaft und Entwicklung etwas gewinnen, was den tierischen Skeletten der Paläozoologie an die Seite zu stellen ist. Die Lebensmitteluntersuchung hat die praktische Brauchbarkeit des Nachweises charakteristischer Eiweißstrukturen schon erbracht. Wie weit die Forschung mit chemischen Methoden nach der Konstitution spezifischer Pflanzenstoffe, nach deren Genetik und der Bildung charakteristischer Atomgruppierungen oder Atom-Skelette die botanische Systematik sichern und vertiefen kann, das ist im einzelnen erst zu beweisen. Die Alkaloide mit ihren eigentümlichsten „Skeletten“, mit ihren offensichtlichen Beziehungen zu den Eiweißkonstituenten, sind besser als andere Pflanzenstoffe geeignet, sozusagen als „Leitfossilien“ zu dienen.

Vorläufig liegen die Verhältnisse noch umgekehrt, da die Alkaloidforschung, die Forschung nach neuen Alkaloiden und neuen Fundorten schon bekannter, sich des bestehenden botanischen Systems ausgiebig bediente, ohne einen wesentlichen Gegendienst leisten zu können.

Im folgenden Bilde wird versucht über die Verteilung der alkaloidführenden Pflanzenfamilien im natürlichen Stammbaum des Pflanzenreichs eine Andeutung zu geben. Unnötig zu betonen, wie vieles hier noch unsicher und hypothetisch ist.

Davon, daß mit der höheren Entwicklung der Pflanzen eine gleichmäßige Steigerung in der Ausbildung immer komplizierterer Alkaloide stattfindet, kann keine Rede sein. Die Tendenz zur Umwandlung von regelmäßigen Stoffwechselzwischenprodukten durch synthetische Prozesse zu eigenartigen basischen Spezialstoffen scheint unabhängig voneinander an verschiedenen Orten aufgetaucht zu sein. Die Aufklärung einiger basischer Bakterienfarbstoffe hat gezeigt, daß schon bei den Bakterien alkaloidartige Spezialstoffe auftreten, die hier aber vielleicht doch eine wesentlich andere Genese haben, da sie nach Wrede nicht aus Aminosäuren zu entstehen scheinen. Sonst hätte man für diese Phenazinderivate an Kondensationsprodukte von Anilinderivaten denken können, deren natürliche Vertreter vom Tryptophan sich ableiten ließen.

Auch bei den Pilzen trafen wir auf hochmolekulare und wahrscheinlich recht kompliziert und eigenartig konstituierte Basen, nämlich bei den Alkaloiden des Mutterkorns. Und so dürften immer wieder neue Gebilde, wohl recht unabhängig von den Entwicklungsreihen aufgekomen sein. Nur bruchstückweise gelingt es da und dort einen



Stammbaum der alkaloidführenden Pflanzenfamilien

Parallelismus zwischen der angenommenen genetischen Verwandtschaft von Alkaloiden und der ebenfalls nur angenommenen natürlichen Verwandtschaft der Pflanzen aufzustellen. Vor allem fehlt zu einer näheren Analyse dieser Verhältnisse die Kenntnis der Konstitution der großen Zahl jener Alkaloide, die praktisch weniger interessierten und daher die großen Aufwendungen an Arbeit und Spürsinn nicht zu lohnen schienen, die die Konstitutionsermittlung komplizierter Alkaloide erfordern.

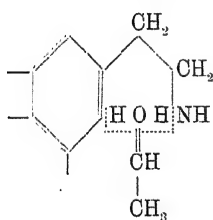
Unsere Grundregel finden wir aber insofern bestätigt, als nur durch einfache Umwandlungen entstandene Basen in nicht genetisch verwandten Pflanzen aufzutreten vermögen. Eine wohl nur scheinbare Ausnahme bilden die Alkaloide der Yohimbingruppe, die isomeren Yohimbine der Rubiaceen und das Quebrachin der Apocynaceen. Wie unser Stammbaum zeigt, sollen beide Familien nahe verwandt sein. Von Interesse wäre zu erforschen, welchem Typus die noch kaum bekannten Alkaloide der Asclepiadaceen angehören, die sowohl diesen beiden Familien als auch den Loganiaceen serologisch sehr nahe zu stehen scheinen. Bekanntlich hat das Strychnin der Loganiaceen eine sehr ähnliche Bruttoformel wie die Alkaloide der Yohimbingruppe. Man darf hier wohl eine befriedigende Aufklärung im Sinne der von uns vertretenen Anschauungen erwarten, sobald erst die botanische Zugehörigkeit der Stammpflanzen und die Konstitution der Alkaloide, sowie deren genetische Zugehörigkeit zu einer gemeinsamen Muttersubstanz genügend aufgeklärt sein wird.

Die interessanten Feststellungen des Vorkommens identischer Alkaloide in verschiedenen Pflanzenfamilien hat sich bei solchen, deren Genese uns durchsichtig erscheint, verstehen lassen. So war es vorauszusehen, daß das Vorkommen des Dimethyl-Tyramins, das zuerst in gekeimter Gerste gefunden und daher als Hordenin bezeichnet wurde, nicht auf diese Pflanze beschränkt bleiben werde. Hier sind es nur zwei Prozesse, die Entcarboxylierung und die Methylierung am Stickstoff zum tertiären Amin, die vom Tyrosin zum Hordenin führen. Von solchen Umwandlungen wird man annehmen dürfen, daß sie sich nicht so häufig wiederholen, wie die Methylierung der Aminosäuren allein, die zu den verbreiteten Betainen führt, oder die Entcarboxylierung allein, die zu den in allen Reichen der belebten Natur auftretenden biogenen Aminen von der Art des Tyramins und Histamins führt. Dem Hordenin vergleichbar ist etwa das Tetramethylputrescin, das man in *Hyoscyamus*-Arten fand, zuerst in *Hyoscyamus muticus* (s. S. 87), neuerdings auch bei *Hyoscyamus reticulatus*.¹ Man wird solche Verbindungen aber fast ebenso leicht in ganz andern Pflanzen erwarten dürfen. Das am Stickstoff zur Dimethyl-Verbindung methylierte Tyramin ist denn auch unter

1) R. A. Konowalowa u. O. J. Magidson, Arch. d. Pharm. **266**. 450 (1928).

den Anhaloniumbasen konstatiert worden, da es sich mit dem schon früher beschriebenen Anhalin identisch erwies (E. Späth).

Die Anhalonium-Alkaloide geben uns überhaupt ein instruktives Beispiel für diese einfacheren, allmählich aber doch spezifisch werden den Umwandlungsvorgänge. Das Hauptalkaloid Mezcalin entspricht einer höheren Oxydationsform; die Muttersubstanz ist nicht mehr das Tyrosin, sondern das im Pflanzenreich so verbreitete 3, 4, 5-Trioxyderivat (Gallussäure-Derivat). Es ist das vollständig methylierte, hier aber an den phenolischen Hydroxylgruppen methylierte Derivat des 3, 4, 5-Trioxyphenyläthylamins. Diese Methylierung macht die oxydationsempfindlichen Phenole erst beständig. Diese Vielheit der Umwandlungen rückt das Mezcalin nun aber offenbar schon unter die in genetisch nicht verwandten Pflanzen kaum mehr zu erwartenden Produkte. Kondensation des Mezcalins mit Formaldehyd führt zu einem Tetrahydro-isochinolin, dem Methyläther des natürlich vorkommenden Anhalamins. Wir haben hier also die gleiche Reaktion, die wir für die Bildung der Alkaloide der Papaverin- und Berberingruppe als entscheidend betrachten mußten. Wir haben auch die Konstitution der übrigen Anhaloniumbasen kennen gelernt, von denen sich einige hauptsächlich dadurch von den eben genannten unterscheiden, daß die Kondensation zum (Tetrahydro-)Isochinolin-Derivate wohl mit Acetaldehyd statt mit Formaldehyd geschehen sein dürfte. Der Acetaldehyd steht den Pflanzen nachweislich zur Verfügung.

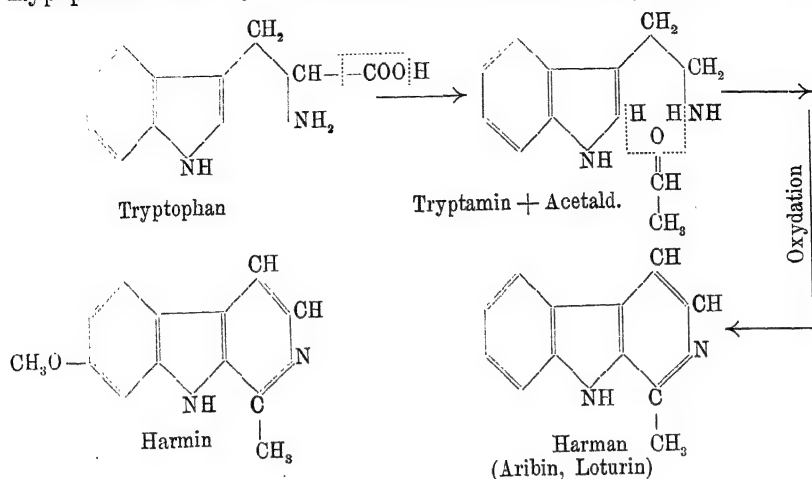


Ein sehr interessantes Gegenbeispiel liefert der Befund, den man ebenfalls E. Späth verdankt, daß auch die beiden Alkaloide Aribin und Loturin identisch seien, gleichzeitig auch identisch mit jener Base, die als Harman bezeichnet wurde und die als Grundkörper der Harmala-Alkaloide betrachtet werden kann.

Auf den ersten Blick scheint dieses Vorkommen in drei nicht verwandten Pflanzenfamilien befremdend. Man wäre auch hier vielleicht versucht, wie manche Forscher es für das Glykokoll-Betain oder das Caffein taten, nach einer näheren natürlichen Verwandtschaft der Mutterpflanzen zu fahnden. Aber die Rubiaceen, zu denen Arariba gehört, haben weder mit den Symplocaceen (*Symplocos racemosa*, Loturinde), noch weniger mit Zygophyllaceen (*Harmala*) etwas zu tun.

Die Erklärung für das Auftreten gleicher Alkaloide in nicht verwandten Pflanzen giebt auch hier der ganze nahe Zusammenhang zu der gleichen Muttersubstanz, als welche das Tryptophan reklamiert werden muß. Auch hier ist es wieder, wie bei den Anhaloniumbasen die Kondensation mit Acetaldehyd, die direkt das Skelett des Harmalins, Harmins und Harmans entstehen läßt, wie ja auch die synthetischen Arbeiten bestätigen.

Das Tryptophan ist nicht nur nachweislich die Muttersubstanz der verbreiteten Abbauprodukte Indol und Skatol, des Tryptamins, des Hypaphorins, der Kynurensäure; es ist hier wirklich ganz einleuchtend,



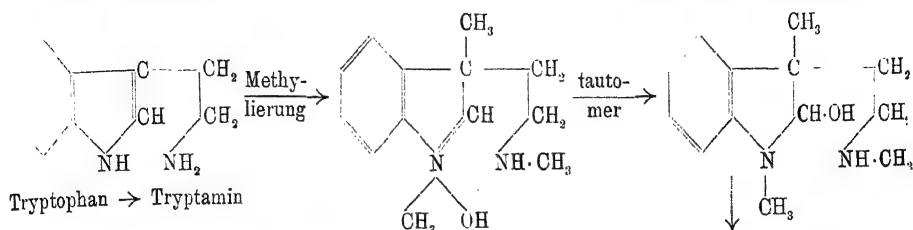
es auch als Muttersubstanz der Alkaloide der Harmala anzusehen. Wir haben aber auch gute Gründe das Tryptophan als Ausgangskörper für die S. 107 dargestellten Anthranilsäure-Derivate zu betrachten, und darauf gestützt, die Evodia-Alkaloide trotz ihrer scheinbar komplexen Konstitution einzig vom Tryptophan abzuleiten (s. S. 383).

Wir haben auch schon darauf aufmerksam gemacht, daß wiederholt solche genetische Betrachtungen zur Berichtigung fälschlich angenommener Konstitutionsformeln führten. Wenn dies für die Harmala-Alkaloide restlos sich bewährte, so in ähnlicher, wenn auch etwas weniger durchsichtiger Weise für die Alkaloide der Physostigmingruppe, da auch hier Beziehungen zum Tryptophan unverkennbar sind. Stedman und Barger¹ haben in diesen Beziehungen ein Argument gegen die 1923 von M. und M. Polonovski angenommene Formel gesehen, da letztere nicht in gleicher Weise mit irgendeinem bekanntem Pflanzenstoff verglichen werden könne. Wenn die Voraussetzung zutrifft, bemerken Stedman und Barger, daß die Methylierung eines Indolkerns in der Pflanze sich so vollzieht, wie es vom chemischen Laboratorium her bekannt ist, dann werden Beziehungen zwischen Physostigmin und Tryptophan evident. Durch Decarboxylierung und Methylierung, denen ein Ringschluß folgt, könne das Ringsystem des Physostigmins leicht gebildet werden, entsprechend der Formulierung S. 895.

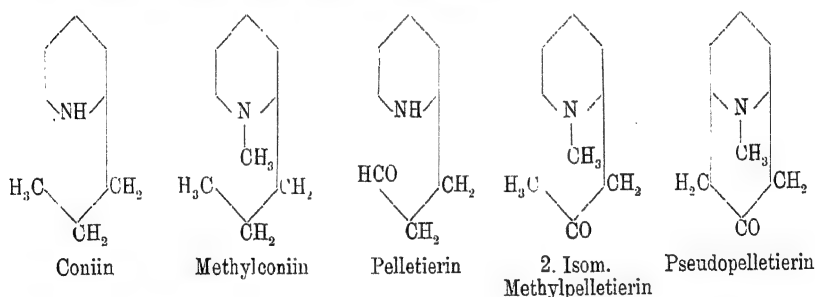
Wir haben oben schon bemerkt, daß das Coniin an der Grenze jener Verbindungen steht, die man als spezifisch für bestimmte Pflanzen ansehen kann. Wenn es wahrscheinlich auch nicht selbst in nicht-

1) E. Stedman u. G. Barger, Journ. Chem. Soc. **127**. 253 (1925).

verwandten Pflanzenfamilien verbreitet ist, so ist doch einmal bemerkenswert, die Abspaltung einer mit Coniin identisch befundenen Base bei der Destillation von Cevin mit Natronkalk und ferner die genetische

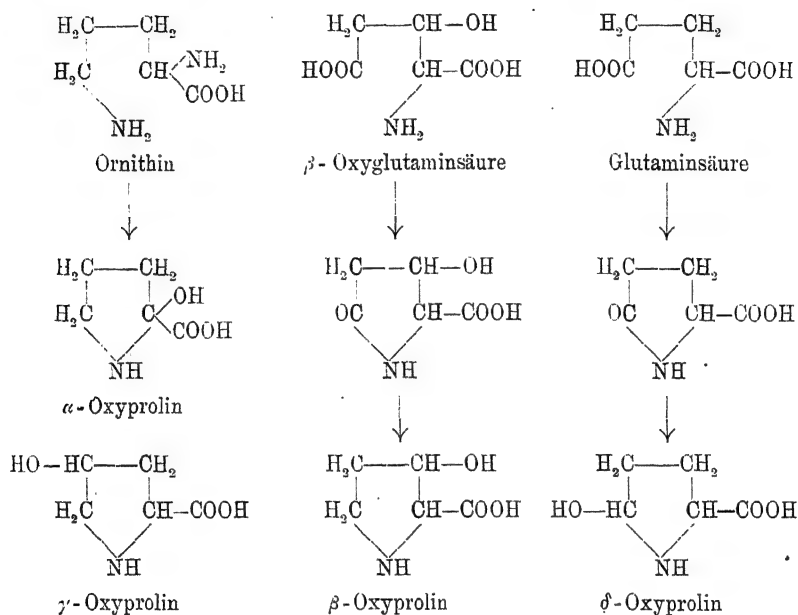


Beziehung zu den Basen der Granatbaumrinde (Pelletierine). Da die Umbelliferen (Coniin) den Myrtaceen (Pelletierine) im natürlichen System sehr nahe stehen, gibt uns dies ein Beispiel für die Auswahl brauchbarer „Leitstoffe“, „Leitskelette“, „Leitfossilien“ zur chemischen Kontrolle verwandtschaftlicher Beziehungen. Ähnlich wie man bei den Anhaloniumbasen (Cactaceen) die Bildung des heterocyklischen Isochinolinrings durch Vergleich der Konstitution der Nebenbasen abzuleiten vermag, kann man auch die Bildung eines neuen Pyridinrings bei den Alkaloiden der Granatbaumrinde verfolgen. Die folgenden Formelbilder geben eine Vorstellung von den genetischen Prozessen:



Von manchen auch in ihrer Konstitution aufgeklärten Alkaloiden sind weder nahe Zusammenhänge mit den Aminosäuren der Eiweißstoffe, noch mit andern Pflanzenstoffen ohne allzu hypothetische Annahmen ableitbar. Damit ist aber nicht gesagt, daß solche Zusammenhänge nicht bestehen. Sie können klarer zum Vorschein kommen, wenn Nebenbasen aufgefunden werden oder Alkaloide in stammesgeschichtlich verwandten Pflanzen, die Zwischenprodukte solcher Umwandlungen darstellen können. Einleuchtende Hypothesen über die Art dieser Umwandlungen erleichtern aber die Erkenntnis der Konstitution dieser mitunter nur in winzigen Mengen faßbaren Begleitbasen. Das letzte Wort muß selbstverständlich immer das Experiment sprechen. So hat man

die vom Standpunkt der genetischen Betrachtungen einfachere Formulierung der Morphin-Konstitution nach Pschorr (1907) verlassen müssen. Ein anderes bemerkenswertes Beispiel bietet das Oxyprolin, das von Leuchs als γ -Oxyverbindung erkannt wurde, obwohl jede andere Lage der Hydroxylgruppe, also in α -, β - oder δ -Stellung vom genetischen Standpunkte als wahrscheinlicher hätte angenommen werden können, wie die folgenden Formelbilder zur Darstellung bringen:



Man könnte denken, daß vielleicht auch diese isomeren Oxyproline und deren Betaine noch natürlich aufgefunden würden. Ebenso, daß der Zusammenhang mancher Alkaloide mit dem Eiweißstoffwechsel nur deshalb nicht verständlich erscheint, weil die betreffende Muttersubstanz unter den Eiweißspaltungsprodukten noch nicht entdeckt wurde.

Bemerkenswert in dieser Hinsicht sind auch die bisherigen Ergebnisse über den Chemismus der Alkaloide der Gymnospermen. Taxin schließt in seinem großen Molekül neben der Zimtsäure, die wir als Abbauprodukt des Phenylalanins infolge erschöpfender Methylierung deuten können (s. S. 43), eine Dimethylaminohydrozimtsäure ein, die aber die Aminogruppe in β -Stellung trägt, damit trotz der Isomerie mit dem N-Dimethyl-Derivat des Phenylalanins, weder mit dieser Aminosäure noch einer andern der Proteine in direkte Verbindung gebracht werden kann.

Interessant ist, daß auch die Alkaloide der andern Gruppe der Gymnospermen, die Ephedrine, trotz ihrer sehr nahen chemischen Stellung zum Phenylalanin und Phenyläthylamin sich genetisch von diesen Pro-

teinabkömmlingen nicht direkt ableiten lassen, da sie einen Propylrest tragen und es noch unklar ist, ob man sich die Reduktion der Carboxylgruppe zur Methylgruppe als einen zur Alkaloidbildung beitragenden pflanzenchemischen Prozeß vorstellen darf. Ist dies der Fall, dann wäre auch das Vorkommen eines am Stickstoff nicht methylierten (Pseudo-) Ephedrins in einer ganz andern Pflanzenfamilie (Celastraceen, Cathin, s. S. 758) bei der nahen Verwandtschaft zum Phenylalanin leicht zu verstehen.

In solchen Fällen wird man sich aber auch daran erinnern, daß eine ganze Reihe weiterer Aminosäuren als Eiweißkonstituenten angegeben wurden (s. S. 814), deren chemisches Skelett noch unerforscht ist. Es besteht daher auch für jene Alkaloide, deren Genese man mit dem Eiweißumbau nicht ohne Zwang in Zusammenhang bringen kann, noch nicht die Notwendigkeit, sie als Produkte einer von Grund aus eigenen phytochemischen Synthese zu betrachten. Ja, so wie einst die Abbauprodukte auf das Vorhandensein einer allgemein verbreiteten Muttersubstanz schließen ließen (Phenylalanin, Lysin, Ornithin, Tryptophan; s. S. 868), können auch heute noch ungeklärte genetische Verhältnisse zur Postulierung noch unbekannter oder unerkannter Stammkörper führen. So hat Barger (1928) die chemische Natur der von J. H. Müller (1922) entdeckten Aminosäure Methionin daraus erschlossen, daß er in ihr die Muttersubstanz des Cheirolins vermutete und, wie man wohl auch sagen darf, erkannte. (Näheres s. Nachträge.)

So haben die Betrachtungen über die Entstehung der Alkaloide tatsächlich eine Fülle interessanter Erkenntnisse vermitteln helfen.

2. Biochemie und Pharmakologie der Alkaloide. — Konstitution und Wirkung

Das Konstitutionsbild einer chemischen Verbindung soll einen womöglich erschöpfenden Ausdruck aller ihrer Eigenschaften darstellen. Im vorigen Kapitel haben wir gezeigt, daß es nicht selten heute schon möglich ist, den Grad der Verbreitung einer Base in der Natur aus ihrem Formelbild vorherzusagen. Damit ist gleichzeitig auch über die Bedeutung einer solchen natürlichen Verbindung eine gewisse Vorstellung gewonnen, wenn allérdings auch nur eine recht unsichere. Aber für die Pflanzenbasen können wir überhaupt keinen sicheren Standpunkt gewinnen, von dem wir uns über die Rolle, die sie für die sie produzierenden Organismen besitzen, unterrichten könnten. Man hat wenigstens bisher keine Funktion der Alkaloide für die Pflanzen anzugeben vermocht, die anerkannt worden wäre, und es ist a priori recht unwahrscheinlich, daß, wenn überhaupt wesentliche Funktionen für das eine oder andere Alkaloid gefunden werden sollten, sich diese Erkenntnisse auf andere Alkaloide und andere Pflanzen übertragen ließen.

Schon die Tatsache, daß weitaus die meisten Pflanzen keine jener höhermolekularen eigenartig gebauten und meist auch eigenartig physiologisch wirksamen Stoffe erzeugen, die wir echte oder spezifische Alkaloide nennen, spricht gegen eine besondere Bedeutung, die diese Stoffe im Leben der Pflanzen haben könnten. Eher wird man gerade den in allen Pflanzen auftretenden oder doch häufig gefundenen Basen eine phytophysiologische Rolle zuschreiben. Mit andern Worten, es ist die Verbreitung der Basen bei den höheren Pflanzen, die wir also schon aus der Konstitution erraten können, einer der wenigen Anhaltspunkte, um über die biologische Bedeutung wenigstens etwas mutmaßen zu können.

Am ehesten wird man eine bestimmte physiologische Funktion auch für den pflanzlichen Organismus jenen ausgesprochen basischen Verbindungen zugestehen, die sich am Aufbau der Lecithine beteiligen und im Stoffwechsel dieser, wohl keiner Zelle fehlenden Stoffe, in Freiheit gesetzt werden, also den Basen Colamin und Cholin. Sie vermitteln auch den Übergang zur Frage nach der Rolle, die alkaloidartige Verbindungen im Tierreich zu spielen berufen sind. Wir haben wiederholt gehört, daß man dem Cholin hormonale Fähigkeiten zuspricht, entweder dem Cholin selbst oder dem aus Cholin leicht entstehenden Acetylcholin. Sie werden als Hormone der Darmperistaltik, als Vagusstoffe, die im Herzen entstehen, angesprochen, in manchen blutdruckherabsetzenden Hormonpräparaten aus Organen und Muskeln vermutet usw.

Genauer ist man über die physiologische Rolle der eigentlichen Hormone unterrichtet, die als Spezialstoffe gewisser Drüsen erzeugt werden und nun mit dem Blute als Boten- oder Anregungsstoffe kreisen, um an den Erfolgsorganen ihre eigenartige Tätigkeit auszuüben. Das Experiment am Tier oder an seinen überlebenden Organen gestattet meist eine recht eingehende Analyse dieser Hormon-Wirkungen. Mit ihrer Aufdeckung und Beschreibung befaßt sich aber eine besondere Wissenschaft, die Lehre von der inneren Sekretion, die uns hier nicht weiter beschäftigen kann, da wir nur bei einigen wenigen dieser Hormone Alkaloid-Natur annehmen können und soweit dies geschieht, die alkaloidähnlichen Wirkungen dieser Hormone wie Adrenalin, Thyroxin, Histamin, schon zur Genüge bei der Beschreibung dieser Verbindungen miterwähnt worden sind.

Bei dieser Sachlage bleiben uns für eine verallgemeinernde Darstellung nur einige Gesichtspunkte übrig, um die biochemische Rolle der Pflanzenbasen zu beleuchten. Wir werden uns fragen, welche Anstrengungen gemacht wurden, etwas über die Bedeutung der Alkaloide für die sie hervorbringende Pflanze zu erfahren, was man über die Wirkung der Alkaloide auf andere Pflanzen gefunden hat. Dabei wäre von besonderem Interesse die Beeinflussung der niedersten Lebewesen, Bakterien, Schimmelpilze, Amöben, Trypanosomen, da Giftwirkungen hier

zu Desinfektionszwecken oder zur Bekämpfung von Krankheitserregern im tierischen und menschlichen Organismus verwertet werden könnten.

Schließlich wäre über das zu sprechen, was die Alkaloide in erster Linie praktisch für uns wichtig macht, nämlich über die Wirkung auf den gesunden und kranken tierischen und menschlichen Organismus, bzw. auf seine isolierten Organe, soweit sich dies durchführen läßt. Hier, wo wir nur das Verallgemeinerungsfähige zu besprechen haben, treten zwei Fragen auf. Einmal: läßt sich aus der Ähnlichkeit im chemischen Bau, also der Konstitution der Alkaloide, eine Ähnlichkeit in der Wirkung ableiten? Mit andern Worten, welches sind die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung? Kann das Konstitutionsbild nicht nur einiges über die vermutliche Verbreitung oder Spezifität eines solchen Naturstoffs etwas aussagen, sondern auch über die vermutliche Wirkung? Die andere Frage ist das Gegenbild der ersteren: Kann man aus der beobachteten Wirkung eines Alkaloids auf dessen Konstitution schließen? Diese zweite Frage berührt gleichzeitig die Ähnlichkeit in der Konstitution der höheren tierischen Organismen. Im wesentlichen handelt es sich fast immer entweder um anregende oder hemmende Einflüsse auf das zentrale und das periphere, bzw. auf das vegetative Nervensystem. Die Zahl der Grundphänomene ist also recht begrenzt, sobald sich die verschiedenen Tierarten gleich oder auch nur ähnlich verhalten, wie es ja im großen ganzen tatsächlich der Fall ist.

Da nun die Variationen im Chemismus der reagierenden alkaloidischen Pharmaka ungleich größer sind, als die Zahl dieser Grundwirkungen, so finden wir zwar einen gewissen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung, daneben aber auch immer wieder Alkaloide von wesentlich verschiedenem Chemismus und doch in mancher Hinsicht gleich gerichtetem Wirken. Dies bezieht sich insbesondere auf die Beeinflussung des vegetativen Nervensystems in seinen beiden oft entgegengesetzt gerichteten Teilen, dem sympathischen und dem parasympathischen, so daß man unabhängig von der chemischen Konstitution der Alkaloide zu deren Einteilung als mehr oder minder ausgesprochene „Systemgifte“ gelangt. Nach dieser Einteilung auf pharmakologischer Grundlage hat man zu unterscheiden: Den Sympathikus anregende Alkaloide und hemmende, den Parasympathikus (Vagus) anregende und hemmende. Eine nähere Besprechung dieser Verhältnisse wird allerdings zeigen, daß diese den Alkaloiden mehr als andern pharmakodynamisch wirksamen Stoffen eigene System-Wirkung doch auch bei diesen selten streng gilt, von Dosierung, Vorbehandlung, Tierart abhängig sein kann. Sie ist noch am ausgesprochensten beim Adrenalin, was ganz besonders dazu beitrug, dieses Hormon den Pflanzenalkaloiden gleichzusetzen und wie diese praktisch zu verwenden.

Die beiden aufgeworfenen Fragen lassen sich daher etwa so beantworten: Da ähnlich gebaute Verbindungen meist auch ähnliche physiologische Wirkungen zeigen, so bestehen zwar Gesetzmäßigkeiten zwischen Konstitution und Wirkung, die aber von sehr vielen, meist nicht näher erklärbaren Ausnahmen unterbrochen werden. Umgekehrt kann zwar eine ähnliche Wirkung auf Ähnlichkeit der Konstitution beruhen, muß es aber keineswegs, da der unendlichen Variationsfähigkeit der chemischen Konstitution, die insbesondere bei Hinzunahme der synthetischen Pharmaka deutlich wird, nur eine beschränkte Anzahl von Wirkungsqualitäten gegenübersteht.

Pflanzenphysiologie und Alkaloide

Was nun die Bedeutung der Alkaloide für die sie produzierende Pflanze selbst betrifft, so kann man sagen, daß die neueren pflanzenphysiologischen Untersuchungen im großen ganzen das Bild unterstützen, das man sich auf Grund des Vorkommens, der Verbreitung und der genetischen Vorstellungen machen konnte. Man wird also die Alkaloide als Nebenprodukte des Stoffwechsels der Eiweißstoffe oder der ihnen physiologisch vergleichbaren Plasmastoffe betrachten, die da und dort in den Entwicklungsreihen der Pflanzengruppen und Familien ihre gesetzmäßige Ausbildung erfuhren und sie erbbiologisch festhielten, auch wenn die Ursachen, die zu dieser Bildung führen konnten, heute nicht mehr vorhanden sind oder von uns nicht mehr erkannt werden können.

Bemerkenswerterweise ist diese Anschauung, wonach die Alkaloide nicht etwa Reservestoffe darstellen, die bei der Keimung der Samen verwertet werden, also für den Eiweißaufbau dienen sollen, sondern im Gegenteil beim Eiweißabbau und -umbau als Abfälle auftreten, schon vor der Erkenntnis, daß die Alkaloide konstitutiv häufig wie auf Abwege gelangte Aminosäuren sich präsentieren, ausgesprochen worden. Insbesondere Clautriau¹ war es, der die älteren Ansichten, wie sie Heckel, Schlagdenhaufen, Barth, Weevers u. a. vertraten, experimentell widerlegte.

Heckel hatte angegeben, daß bei *Datura*, *Strychnos* und *Physostigma* die Alkaloide bei der Keimung verschwinden. Molisch nahm eine Wiederverwendung des im Pfeffersamen so reichlich auftretenden Piperins an. Weevers hat aus seinen Versuchen mit Caffein und Theobromin geschlossen, daß diese Basen zwar erst bei der Eiweiß-Dissimilation entstehen, aber dann wieder zur Eiweiß-Synthese herangezogen

1) G. Clautriau, *Nature et signification des Alcaloïdes végétaux*. Bruxelles 1900. — Ed. Heckel, *Compt. rend. de l'Acad.* **110**. 88 (1890). — H. Barth, *Botan. Zentralbl.* **75**. 225 (1898). — Th. Weevers, *Annal. Jardin Botan. Buitenzorg* **6**. 1 (1907). — **9**. 18 (1910). — Über die Rolle der Alkaloide in den Pflanzen s. a. A. Goris, *Bull. Scienc. Pharm.* **22**. 202 (1915). — F. Czapek, *Ergebn. d. Physiol.* **3**. 311 (1904). — A. Guillaume, *Rev. scient.* **68**. 513 (1930).

werden. Wijsman hat das Cytisin als einen solchen Reservestoff angesprochen. Über Auftreten und Verschwinden der Alkaloide des Opiums wurde S. 500 berichtet. Wir haben gesehen, daß nach A. Müller (1914) eine Verwendung zur Eiweiß-Synthese erwartet werden könnte. Da aber die Samen ursprünglich alkaloidfrei sind, so können auch hier die Alkaloide nicht einfach als Reservestoffe für die Keimung betrachtet werden. Auf eine Verwendung für physiologische Prozesse deutet nach Lotsy¹ die Abnahme des Alkaloidgehalts der Blätter der Cinchoneen während der Nacht. Lotsy hat übrigens die Chinaalkaloide noch als direkte Assimilationsprodukte betrachtet.

Diesen Resultaten stehen nun andere, gewichtigere gegenüber. In älteren Arbeiten ist mitunter nicht berücksichtigt worden, daß eine prozentuelle Abnahme an Alkaloiden noch keine absolute sein muß und daher in diesen Fällen von einer Wiederverwendung schon ausgebildeter stabiler Alkaloidformen nicht mit Sicherheit gesprochen werden kann. Eine solche ist insbesondere dort zumindest sehr unwahrscheinlich, wo die Alkaloide, wie dies sehr oft der Fall ist, in toten Geweben gespeichert sind. Das Auftreten neuer Alkaloidmengen während der Keimung, das recht oft beobachtet wurde, spricht auch nicht für deren Rolle als Reservestoffe, wohl aber dafür, daß sie bei der Mobilisation der Eiweißstoffe aus den intermediär gebildeten Aminosäuren in einem Nebenprozeß sich ausbildeten.

Clautriau konnte unter anderem zeigen, daß die Samen von *Datura* auch nach Entfernung der allein Alkaloide führenden Schale bei der Keimung wieder Alkaloide zu produzieren vermochten. Ebenso wie Samen von *Papaver somniferum* sind auch jene des Tabaks alkaloidfrei und es entstehen die Alkaloide erst in den Keimpflänzchen. Clautriau konnte auch zeigen, daß Alkaloide als einzige Stickstoffquelle von höheren Pflanzen nicht verwertet werden können. Das gleiche bewies Molliard² für alkylierte Amine. Clautriau hatte auch schon darauf aufmerksam gemacht, daß die Alkaloide sich an den Orten intensiver Zelltätigkeit bilden, nicht als direkte Assimilationsprodukte, sondern als Neben- oder Abfallstoffe (*déchets*) der Zelltätigkeit. Es ließ sich experimentell feststellen, daß die Steigerung des Alkaloidgehalts mit einer Abnahme der Proteine verbunden war; dagegen fand er niemals, daß das Verschwinden von Alkaloiden mit einer gleichzeitigen Vermehrung der Eiweißstoffe verbunden wäre.

Clautriau vertrat die Ansicht, daß die Alkaloidbildung ein allen Pflanzen gemeinsames Phänomen darstelle, daß aber bei manchen Pflanzen die Zersetzung so schnell wieder fortschreite, daß es den Anschein habe,

1) J. P. Lotsy, *Rec. trav. Botan. Néerland.* 1. 135 (1904). — 2. (1905).

2) M. Molliard, *Compt. rend. de l'Acad.* 148. 685 (1909).

als ob überhaupt eine Alkaloidbildung nicht stattgefunden hätte. Die alkaloidführenden Pflanzen wären demnach nur diejenigen, die ihre Alkaloide anzuhäufen und sie durch besondere Lokalisation dem Wiederabbau zu entziehen vermochten. Eine solche Ansicht kann man unserer Meinung nach nur für die verbreiteten einfachen Basen gelten lassen. Für die aliphatischen Betaine, die Homologen des Glykokoll-Betains, und für die aromatischen Aminosäuren-Betaine haben wir ja eine solche „erschöpfende Methylierung“ unter Loslösung des Stickstoffs angenommen. Dagegen wird man sich nicht wundern müssen, die beständigeren Betaine eventuell in jeder Pflanze, unabhängig von ihrer Stellung im natürlichen System, anzutreffen. Daß selbst das gegen chemische Agentien sehr widerstandsfähige Glykokoll-Betain im Stoffwechsel wieder abgebaut werden kann, lehren die S. 77 wiedergegebenen Versuchsergebnisse.

Trotz der Hervorbringung von Betainen wird man z. B. die Labiaten auch ferner zu jenen großen Familien zählen dürfen, die spezifische Alkaloide nicht führen. Sehr charakteristisch, und gegen die oben genannte Annahme Clautrius sprechend, ist auch die Tatsache, daß nirgends dort wo Blausäure im Pflanzenreich nachgewiesen werden kann, wo man also jene stickstoffhaltigen Glukoside annehmen muß, die bei der fermentativen oder künstlichen Hydrolyse Cyanwasserstoff freimachen, echte Alkaloide angetroffen wurden. Auf diese Tatsache hat Rosenthaler¹ im Verfolg seiner langjährigen Arbeiten über die Verbreitung der Blausäure im Pflanzenreich hingewiesen. Im Jahre 1927 hat er bereits etwa 400 Pflanzenarten angegeben, die nur Blausäureglukoside führten. Es möge hier der Hinweis interessieren, daß gerade Rosenthaler wie S. 889 dargelegt wurde, auf Grund der Behauptung, daß *Sambucus nigra* auch Coniin enthalte, einer Verwandtschaft zwischen Schierling und Holunder nachging. Da nun aber der schwarze Holunder das Blausäureglukosid Sambunigrin führt, so ist es also durch die Forschungen Rosenthalers selbst ganz unwahrscheinlich geworden, daß hier die bewährte Regel eine Ausnahme hätte und diese Pflanze gleichzeitig auch echte Alkaloide führe. Rosenthaler nimmt für die Blausäure der Glukoside eine ganze ähnliche Genese an, wie sie jetzt für die Alkaloide meist anerkannt wird. Auch die Blausäure soll bei der Umbildung der Proteine aus Aminosäuren hervorgehen. Rosenthaler konnte auch zeigen, und zwar wieder am schwarzen Holunder, daß Düngung mit Aminosäuren die Menge an diesem Blausäureglukosid Sambunigrin vermehre.

Bekanntlich hat man längere Zeit die Blausäure als ein primäres Assimilationsprodukt angesehen, ähnlich wie Heckel und andere auch die Alkaloide durch direkte Assimilationsvorgänge entstanden sich vorstellten. Ja, die Blausäure sollte, nach den von dem autoritativen

1) L. Rosenthaler, Pharm. Acta Helv. 2. Nr. 11 (1927).

Pflanzenphysiologen M. Treub verfochtenen Ansichten, das erste nachweisbare stickstoffhaltige Assimilationsprodukt sein, das aus Nitraten und Zucker entstehe. Im Sinne der Streckerschen Reaktion sollten dann aus Aldehyden und Blausäure die Aminosäuren des Eiweißes sich bilden. Dieser Ansicht wurde vielfach zugestimmt, obwohl sie doch auf recht schwachen Füßen steht. Der Verfasser hat letzteres wohl zum ersten Male überzeugend in seinem wiederholt zitierten Buche „Über einfache Pflanzenbasen usw.“ dargestellt (S. 65—68). Es wurde dort unter anderm bemerkt, daß die Annahme, alle Pflanzen bildeten zunächst Blausäure aus, recht schlecht begründet sei, da diese Verbindung doch ganz besonders leicht nachweisbar ist, in den meisten Pflanzen aber auch nicht spurenweise gefunden wurde. Wenn man heute mehr als 400 Pflanzen, die Blausäureglukoside führen, kennt, so ist dies eben dem leichten Nachweis zu danken. Ja, man kann auf Grund der Forschungen Rosenthalers geradezu behaupten, daß alle echte Alkaloide führenden Pflanzen für die Eiweißbildung im Sinne Treubs gar nicht in Betracht kommen. Es wäre aber natürlich ganz abwegig, wollte man annehmen, daß die Eiweißbildung in diesen Pflanzen anders verläuft als in den andern.

Ein sehr einfaches, und wie ich glaube ganz einleuchtendes Argument gegen die Treubsche Hypothese, habe ich damals so formuliert: „Für die Bildung der Aminosäuren im Sinne der Streckerschen Reaktion ist übrigens auch der Ammoniak unentbehrlich, dagegen im Sinne meines Schemas hinreichend, um einerseits die Bildung der Aminosäuren (und Aminoalkohole), andererseits jene der Blausäure in blausäurehaltigen Pflanzen zu erklären.“

Wie wir oben gesehen haben, sprach für die Rolle der Alkaloide als Reservestoffe, die wie andere Stoffe dieser Art vornehmlich in den Samen deponiert werden sollten, um dem Keimling, solange er sich nicht mit selbstproduzierten Assimilaten fortzubringen vermag, als Nahrung zu dienen, insbesondere der Umstand, daß bei der Keimung die Alkaloide verschwinden sollten. Man suchte dies später damit zu erklären, daß die Alkaloide durch die Bodenfeuchtigkeit aus den unterirdischen Teilen der Pflanze ausgelaugt worden sein könnten. Dies hat Feldhaus¹ auf Grund von Beobachtungen an Daturasamen behauptet. A priori war eine derartige Auslaugung wenig wahrscheinlich. E. Schulze und G. Trier haben sie für betainhaltige Samen auch nicht bestätigt gefunden. Nach Tunmann und Jenzer² ist aber eine solche Auslaugung der Alkaloide bei der Keimung von Coca- und Strychnossamen verfolgbare. Die Auslaugung durch das Keimwasser soll um so vollständiger sein, je löslicher

1) J. Feldhaus, Dissertat. Marburg 1903. — Arch. d. Pharm. **243**. 337 (1905).

2) O. Tunmann und R. Jenzer, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. **48**. 17 (1910).

die Alkaloide sind. Strychnossamen verlieren wenig, Cocasamen fast ihren gesamten Alkaloidgehalt.

Wir haben schon S. 451 darauf hingewiesen, daß Sabalitschka und Jungermann diese Angaben berichtigten. E. Schulze hat wohl mit Recht angenommen, daß die Auslaugung durch das Keimwasser nur bei geschädigten Keimpflanzen stattfinden kann. Offenbar sind jene Versuche von Feldhaus so zu deuten, daß durch den zu hohen Wassergehalt des Keimbeetes eine solche Schädigung künstlich gesetzt wurde.

Im allgemeinen geht die Pflanze mit jeder Art Stickstoffsubstanz haushälterisch um. Eine Ausnahme bildet die Aushauchung von Indol und methyliertem Ammoniak bei manchen Blüten. Das Freiwerden von Aminen scheint aber ein mit der Bildung von Geschlechtsprodukten im ganzen Organismenreich verbundener Vorgang zu sein, und wenn flüchtige Produkte dieser Art in der Blütezeit verloren gehen, so ist dies nur ein biochemisches Glied der gewaltigen Überproduktion, die überhaupt in diesem Stadium geleistet wird. Als Erklärung wird man die überragende Bedeutung der Vorsorge zur Sicherung der Fortpflanzung heranziehen. So sollte nach Feldhaus und Tunmann der Auslaugung der Alkaloide auch eine bestimmte Bedeutung zukommen, nämlich die ökologische Funktion, dem Samen als Schutzmittel gegen tierische Schädlinge zu dienen, eventuell auch gegen andere Pflanzen, indem der Keimling eine Schutzzone erhält, die ihm den alleinigen Besitz eines bestimmten Gebietes sichert.

Sabalitschka ging von der Arbeitshypothese aus, die Samenalkaloide könnten die Rolle „negativer Hormone“ ausüben, in dem Sinne, daß erst die Entfernung der Alkaloide die Keimung ermöglichen sollte. Eine solche Ansicht hätte besser als die obengenannte verständlich gemacht, daß vielfach gerade die reifen Samen alkaloidführender Pflanzen alkaloidfrei sind (Tabak, Mohn, Belladonna¹, Gerste²). Sabalitschka mußte aber seine Hypothese aufgeben, als die Nachprüfung an *Lupinus luteus*, *Datura*, *Trigonella* und *Strychnos nux vomica*, also an Pflanzen mit echten Alkaloiden und mit verbreiteten Basen (*Trigonella*, *Trigonellin*) ergab, daß die Samen unter normalen Bedingungen beim Keimen überhaupt kein Alkaloid nach außen abgaben.

Dieses Ergebnis führte zur Prüfung der Frage, wie sich denn überhaupt die Samen gegenüber einem alkaloidhaltigen Keimwasser verhalten, seien es nun Lösungen eigener Alkaloide oder solcher anderer Pflanzen. Sabalitschka und Zaher³ fanden, daß keimende Samen verschied-

1) F. Trögele, Dissert. Berlin 1910.

2) Auch das Hordenin entsteht erst bei der Keimung. Siehe T. Torquati, Arch. farm. speriment. 10. 62 (1911).

3) Th. Sabalitschka u. M. W. Zaher, Festschrift f. Alex. Tschirch, Leipzig 1926. S. 185.

dener Alkaloidbildner, darunter der 4 oben genannten Pflanzen, deren Samen schon Alkaloide enthalten, gegenüber einem Gehalt des Keimbeetes an arteigenem Alkaloid nicht widerstandsfähiger sind als Samen alkaloidfreier Pflanzen. Dies spreche gegen die Hypothese der Schutzwirkung durch Auslaugung. Daß eine solche Auslaugung nicht normalerweise stattfindet, geht auch aus den Beobachtungen von Baur¹ hervor, der keine Schädigung von keimenden Grassamen bemerkte, wenn diese gleichzeitig neben Daturasamen keimen gelassen wurden.

„Da alkaloidhaltige Samen schon durch einen Alkaloidgehalt des Keimbeetes, der erheblich unter ihrem eigenen liegt, geschädigt werden, liegt die Annahme nahe, daß unter normalen Bedingungen Alkaloid in größeren Mengen nur in bestimmten Zellschichten der Samen vorhanden ist, und daß die normalerweise alkaloidfrei gehaltenen Zellschichten beim Eindringen des Alkaloids von außen besonders leiden. Da in keinem Falle die Zufuhr von Alkaloid eine Förderung der Keimung des Alkaloidbildners bewirkte, dürfte das Alkaloid auch kein normaler Nährstoff oder Reizstoff für den Alkaloidbildner bei der Keimung sein.“ (Sabalitschka und Zaher.)

Die genannten Autoren ließen Samen von Erbsen, Bohnen, Baumwolle und Papaver somniferum in Wasser und in Morphinlösungen der Konzentration von 0,001 % bis 1 % keimen. Die Samen wurden dabei ziemlich gleichmäßig geschädigt. Die Erbsen erwiesen sich noch als am widerstandsfähigsten; 0,01proz. Morphinchloridlösungen schienen mitunter sogar eine Beschleunigung der Entwicklung der Erbsenkeimlinge zu bewirken. In 1proz. Lösungen des salzsauren Morphins keimten die Erbsen zwar, gingen aber nach einigen Tagen zugrunde, während die Mohnsamen überhaupt an der Keimung durch diese Lösung des Hauptalkaloids der wachsenden Pflanze verhindert wurden.

Auch mit andern Alkaloiden erhielten Sabalitschka und Zaher ähnliche Resultate. Eine 1proz. Nicotinlösung verhinderte die Keimung von Erbsen- wie Tabaksamen, eine 1proz. Trigonellin-Lösung jene der Trigonella-Samen, während die Keimung der Erbsensamen und die Entwicklung der Keimlinge gestört wurde. Diese Beobachtungen wurden noch mit Atropin, Strychnin, Lupinin bestätigt. Die Reihenfolge der Giftwirkung gegenüber den verschiedenen Samen ist die folgende: Nicotin, Atropinsulfat, Trigonellin, Lupinin, Strychninnitrat, Morphinchlorid, Morphin. Diese besonders starke Giftwirkung des Nicotins gegenüber keimenden Samen ist schon von Sigmund², Ciamician und Ravenna, sowie Luigi³ beobachtet worden. Bemerkenswert ist es, daß gerade jenes

1) E. Baur, Dissert. Bern (1921).

2) W. Sigmund, Biochem. Zeitschr. 62. 309 (1914).

3) B. Luigi, Atti. R. Accad. dei Lincei 29. I. 62 (1921).

Alkaloid, das sich durch besondere Toxicität gegenüber Pflanzenschädlingen auszeichnet und daher in ausgedehntestem Maße als Schutzmittel angewandt wird, das Nicotin, Keimpflanzen gegenüber so giftig ist. Die Tatsache, daß das Tieren gegenüber unschädliche Trigonellin sich toxischer gegen Keimpflanzen erweist als Strychnin und Morphin, zeigt, daß hier ganz andere Wirkungsfaktoren im Spiele sind.

Die vergleichbaren Untersuchungen ihrer Vorgänger erwähnen Sabalitschka und Zaher wie folgt: „Schon wiederholt wurde die Wirkung der Alkaloide auf keimende Samen studiert. Es fanden eine Verhinderung oder Verzögerung der Keimung oder eine Vernichtung der jungen Pflänzchen bei Bohnen und Mais durch Nicotin, Strychnin, Caffein und Morphin G. Ciamician und C. Ravenna¹; bei Erbse, Weizen, Gerste, Senf, Lupine und Raps durch Nicotin, Morphin, Strychnin, Brucin und andere Alkaloide W. Sigmund (l. c.); bei Lupine und Erbse durch Chinin, Veratrin und Strychnin A. Marcacci²; bei Tollkirsche und Stechapfel durch Atropin E. Baur (l. c.); bei Tabak durch Nicotin B. Luigi (l. c.); bei Lupine durch Chinin und Cinchonin D. J. Macht³. D. J. Macht und M. B. Livingston⁴ berichten, daß Cocain auf die Lupinen-Keimlinge verhältnismäßig schwach wirke, stark toxisch dagegen Natriumbenzoat. M. Doyon⁵ studierte die Einwirkung von Nicotin auf die „Keimung“ und Stielbildung der nach der Angabe von Leduc hergestellten osmotischen Gewächse und fand dabei auch eine Verhinderung der „Keimung“ durch Nicotin. Die angeführten Versuche ergaben fast alle eine Giftwirkung der Alkaloide auf keimende Samen, auch auf die Samen des betreffenden Alkaloidbildners.“

Der insbesondere durch die Auslaugungstheorie nahegebrachte Vergleich der Pflanzenalkaloide mit den Endprodukten des tierischen Stoffwechsels ist, wie man sieht, nicht statthaft. Die toxische Wirkung der Pflanzenalkaloide auf die sie hervorbringende Pflanze zeigt sich nur unter unphysiologischen Verhältnissen. Man kann weder sagen, daß die Pflanze die Alkaloide hervorbringt, um damit Reizstoffe für eigene Funktionen nach Art der tierischen Hormone zu schaffen, noch aber, daß die Alkaloidbildung selbst als eine Art Entgiftung zu betrachten sei, wie dies Pictet darstellte, indem er sie mit der Bildung gepaarter Verbindungen, wie Schwefelsäure- oder Glukuronsäure-Ester im Tierkörper verglich. Diesem Vergleich fehlt die Grundlage, da die Alkaloidbildung ja nicht durch die Schädigung infolge Einverleibung körperfremder Stoffe angeregt wird, im Gegenteil die Pflanzen sich gegen

1) G. Ciamician u. C. Ravenna, Atti R. Accad. dei Lincei **26**. I. 3 (1917).

2) A. Marcacci, Annali di Chim. e di Farm. **5**. 1 (1887).

3) D. J. Macht, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **20**. 35 (1922).

4) D. J. Macht u. M. B. Livingston, Journ. Gen. Physiol. **1**. 573 (1922).

5) M. Doyon, Compt. rend. Soc. Biol. **88**. 1126 (1923).

solche künstliche Eingriffe in ihren Stoffwechsel nicht beeinflussbar zeigen. Wenn wir aber die Aminosäuren hauptsächlich als Ausgangskörper der Alkaloidbildung betrachten, ist nicht einzusehen, inwiefern hier im Stoffwechsel toxische Zwischenprodukte gerade bei einzelnen Pflanzen auftreten sollten, denen gegenüber die höhermolekularen eigenartigen Kondensationsprodukte, die wir spezifische Alkaloide nennen, als Entgiftungsprodukte zu betrachten sind. Dort wo die Alkaloidbildung in einfachsten Typen stehen geblieben ist, wie bei den methylierten Aminosäuren kann sicher von einer Entgiftung nicht die Rede sein. Pictet hat (1914) die Beobachtung, daß man die heterocyklischen Aminosäuren wie Prolin, Histidin und Tryptophan nicht in freier Form in den Pflanzen antrifft, damit zu erklären gesucht, daß sie in für die Pflanze weniger schädliche Alkaloide übergeführt werden. Das ist nun aber für die große Mehrzahl der Pflanzen gar nicht der Fall und es ist auch durchaus unwahrscheinlich, daß diese freien Aminosäuren toxisch wirken würden. Übrigens hat man alle diese heterocyklischen Aminosäuren jetzt gelegentlich in freier Form auch in höheren Pflanzen nachgewiesen, jedenfalls häufiger als die einfachsten Aminosäuren Glykokoll, Alanin, Serin und Cystin, die man dann erst recht als Pflanzengifte bezeichnen müßte. Zudem ist neuerdings von Macht¹ gezeigt worden, daß Aminosäuren wie Cystin und Leucin eine deutliche, das Wachstum fördernde Wirkung auf Pflanzen ausüben.

Die meisten Autoren haben sich von dieser Entgiftungstheorie abgewandt. So sagt Gadamer²: „Zu gerade entgegengesetzter Auffassung (gegenüber Pictet) bin ich gekommen. Ich sehe in den Alkaloiden gewissermaßen Verlegenheitsprodukte, die bei besonders hoher Vegetationstätigkeit parallel dem Eiweißaufbau entstehen.“ Er weist auf die Bemerkung von A. Tschirch hin, der die Alkaloide einmal als „Hobelspäne“ bezeichnet hatte, um damit treffend ihre Bedeutung als gelegentliche Abfälle oder Schnitzer darzustellen. Die Gleichartigkeit der Aminosäuren in der Organismenwelt, die Ungleichartigkeit ihres Abbaus zu mehr oder minder oft anzutreffenden Basen, spricht aber noch weniger dafür, daß sie mit dem Aufbau der Eiweißstoffe zwangsmäßig verbunden sind. Dies hat Gadamer offenbar mit dem oben zitierten Ausspruch wohl auch nicht gemeint, da er hervorhebt, man dürfe keine allgemein gültige Beantwortung der Frage erwarten, wie die Alkaloide entstehen und welche biologische Bedeutung ihnen zukäme. Alle neueren Hypothesen scheinen nach Gadamer das Gemeinsame zu haben, daß den Alkaloiden eine positive Bedeutung abgesprochen werde. „Daß aber die Alkaloide unter Umständen eine positive wichtige bio-

1) D. J. Macht, Journ. Pharm. exp. Ther. **36**. 243 (1929).

2) J. Gadamer, Festschrift f. Alex. Tschirch, Leipzig 1926, S. 36.

logische Bedeutung haben können, glaube ich in mehreren Fällen (*Papaver orientale* und *Corydalis cava*) bewiesen oder doch wahrscheinlich gemacht zu haben“. Gadamer hat aber auch in diesen Fällen nur auf die eigenartige Verteilung der verschiedenen Alkaloide und ihre Umformung aufmerksam gemacht, aus welcher er eine positive, aber noch nicht näher bekannte Funktion derselben ableiten zu können glaubt. Damit ist also nichts weiter erreicht.

Tschirch¹ hat auch den Ausdruck geprägt, die Alkaloide erschienen als „an den Strand gespülte“ Verbindungen. Er bemerkt: „Darauf, daß die Epidermis sehr häufig der Sitz der Alkaloide ist, habe ich zuerst im Anatomischen Atlas aufmerksam gemacht (bei *Conium* 1895); später haben andere darauf hingewiesen, daß subepidermale Schichten (*Cinchona*-Blätter), das Phelloderm (*Esenbeckia*) und der Kork (*Strychnos*, *Curare*), wie überhaupt die peripherischen Schichten reich an Alkaloiden sind: es sind ‚an den Strand gespülte‘ (Tschirch), aus dem Stoffwechsel ausgeschaltete Verbindungen, die sich oft in physiologisch toten Geweben (Kork, Samenschalen), aber auch in meristematischen Geweben finden. Auch bei den Pilzen scheint ein ähnliches „an den Strand spülen“ vorzukommen. Es ist eine bekannte Erfahrung, daß die giftigen, also alkaloidischen Bestandteile des Fliegenschwammes sich in der Haut befinden. Zieht man diese ab, so ist der Fruchträger nicht mehr giftig.“²

Den schon erwähnten Autoren Ciamician und Ravenna³ verdankt man eine Reihe von Untersuchungen, um die Alkaloidbildung zu beeinflussen, auch durch Injektion verschiedenster Substanzen. Es zeigte sich erst, daß man den Alkaloidgehalt bei *Datura* und Tabak durch Inokulation von heterocyklischen Basen wie Pyridin und Piperidin zwar erhöhen kann, doch war diese Wirkung nicht spezifisch, da sie sich auch durch Glukose oder aromatische Verbindungen wie Benzoesäure oder Hydrochinon erzielen ließ. Eingepftes Nicotin scheint in der Tabakpflanze zum Teil wieder zersetzt zu werden. In späteren Versuchen wurde auch mit den Pyridin- oder Pyrrolverbindungen keine Erhöhung des Alkaloidgehalts mehr bemerkt; andererseits sollte Ammoniak allein oder der bloße Wundreiz der Impfung die Alkaloid-

1) A. Tschirch, Handb. d. Pharmakognosie III. S. 123 (1923).

2) Über die Lokalisation der Alkaloide innerhalb der Zellen, s. W. C. Stahl, Chem. Zentralbl. 1893 I. 49. — M. Irwin, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 26. 135 (1928). — In Zellen, die sich in voller vegetativer Tätigkeit befinden, sind die Alkaloide im Zellsaft gelöst oder in den Vakuolen des Plasmas eingebettet.

3) G. Ciamician u. C. Ravenna, Verhandl. Naturf. Ges. Wien 1913. — Annal. Chim. et Phys. (8) 25. 404 (1912). — (9) 4. 5 (1915). — Compt. rend. de l'Acad. 171. 836 (1920). — Gazz. chim. ital. 51. I. 200 (1921). — Atti R. Accad. dei Lincei (5) 29. I. 416 (1920).

menge erhöhen. Nach Tunmann¹ hat der Wundreiz keinen solchen Einfluß. Eine Unterstützung der Annahme von Ciamician und Ravenna, wonach die Pflanzenalkaloide den tierischen Hormonen analoge Reizstoffe für die Pflanze darstellen sollen, glauben neuerdings Longo und Paderi² geliefert zu haben, da sie die Keimfähigkeit der Samen von Conium, Datura und Coffea und ebenso die Entwicklung der jungen Pflänzchen durch Behandlung mit dem arteigenen Alkaloid beschleunigt gesehen haben. Auch Zanda³ hat mit Caffein in geringen Konzentrationen (0,01 %) die Samenkeimung und Entwicklung der Keimpflanzen begünstigt gefunden. Konzentrationen von 0,02–0,03 % hatten nur noch die Keimung begünstigt, die Keimpflanzen gehemmt, während noch höhere Konzentrationen unregelmäßig wirkten oder ausgesprochen giftig sich erwiesen. Wie wir gesehen haben, sind solche Begünstigungen durch Alkaloide von Sabalitschka und Zaher nur bei Erbsensamen beobachtet worden, auch hier übrigens unregelmäßig und in so geringem Ausmaße bei sehr geringer Konzentration, daß die Verfasser der Ansicht sind, daß sich bei der Wirkung der Alkaloide auf höhere Pflanzen das Arndt-Schulzesche Gesetz der gegensätzlichen Wirkung großer und kleiner Mengen von Giften nicht bestätigte.

Große wirtschaftliche Werte können mit der systematischen Steigerung des Alkaloidgehalts durch geeignete Kulturmethode verbunden sein. Am erfolgreichsten waren in dieser Richtung die Holländer mit der Aufzucht sehr alkaloidreicher Chinabäume in Java. Nach Tschirch (l. c.) sollte es auch bei allen andern Alkaloidpflanzen möglich sein, etwas ähnliches zu erreichen. Besonders wichtig sei die Auslese (Selektion). Aber auch viele andere Faktoren sind von Einfluß: Klima, Meereshöhe, Regenmenge, Beschattung bzw. Belichtung, Bodenbeschaffenheit, Düngung, das Zurückschneiden.

„Hier liegt noch ein weites Feld für systematische Versuche, die, wenn sie von vornherein auf wissenschaftliche Basis, d. h. unter ständige quantitativ-chemische, nicht nur qualitativ-mikrochemische Kontrolle gestellt werden, große Erfolge erzielen werden. Das darf nach den Erfolgen, die der Mensch seit Jahrtausenden bei andern Kulturpflanzen erzielt hat, mit Sicherheit vorausgesagt werden.“ (Tschirch.)

Mitunter hat man bei den in Kultur genommenen Pflanzen den Gehalt an Alkaloiden herabsinken gesehen. Offenbar verschlechtert aber nur eine ungeeignete Kultur, die die natürlichen Verhältnisse, denen die betreffende Pflanze angepaßt ist, nicht genügend berücksichtigt, die Ausbeuten.

1) O. Tunmann, *Biochem. Zeitschr.* **95**. 164 (1919).

2) B. Longo u. C. Paderi, *Atti R. Accad. dei Lincei* (6) **10**. 322 (1929).

3) G. B. Zanda, *Arch. Farmac. speriment.* **44**. 278 (1928).

Die Beurteilung der Erfolge ist oft dadurch erschwert, weil auch unter natürlichen Verhältnissen der Alkaloidgehalt stark schwanken kann. Sind die Alkaloide tatsächlich Nebenprodukte ohne positive Funktionen für die Pflanze, dann ist diese Inkonstanz auch begreiflich. Wir haben bei den wichtigeren Alkaloiden über den Gehalt der Pflanzen an Alkaloiden und Versuche ihn zu verändern das Bemerkenswerteste gesagt. Hier sei nur noch einer sorgfältigen neueren Arbeit gedacht, in der nicht nur der prozentische, sondern auch der absolute Alkaloidgehalt der einzelnen Pflanzenteile während der Vegetation verfolgt wurde. Hierfür eignete sich für Sabalitschka und Jungermann¹ *Lupinus luteus*, das Lupinin und Spartein enthält, besonders gut, da die Pflanze einjährig ist, schnell keimt und wächst, einen relativ hohen Alkaloidgehalt besitzt und die Alkaloide verhältnismäßig leicht bestimmt werden können. Es zeigte sich, daß der Alkaloidgehalt in den Keimblättern zwar abnimmt, aber nicht in dem Maße, das daraus auf die Rolle als Reservestoffe geschlossen werden könnte. Während der Hauptvegetationszeit ist die größte Alkaloidmenge in den Blättern enthalten, die geringste in den Wurzeln. In den reifenden Samen werden die Alkaloide zuerst schneller als die Nährstoffe abgelagert. Gegen Ende der Vegetationszeit ist der absolute, wie der prozentuelle Alkaloidgehalt der Samen höher als in den übrigen Pflanzenteilen, denn er nimmt gegen Ende der Vegetation dauernd zu, während er bei den übrigen Pflanzenteilen abnimmt. Die Verschiebungen des Alkaloidgehalts in den einzelnen Organen während der Vegetationszeit sind recht komplizierter Art.

Im allgemeinen erhöht alles, was die Produktion an organischer Materie und insbesondere an Eiweiß zu erhöhen vermag, auch die Alkaloidmenge. Am öftesten ist noch der Einfluß von Düngung auf Solanaceen untersucht worden. Wenn aber, wie es leicht geschieht, die Düngung oder die stärkere Belichtung die Assimilation im allgemeinen stärker begünstigt als die Alkaloidbildung, dann kann auch bei absoluter Zunahme an Alkaloiden der Prozentgehalt gegenüber der Trockensubstanz abnehmen. Bei der Tabakkultur unter einem Schattendach (s. S. 339) sahen Stutzer und Goy² den Alkaloidgehalt von 8% auf 5% des vorhandenen Stickstoffs zurückgehen, dagegen wurde die absolute Alkaloidmenge erhöht. Ravenna und Babini³ erzielten eine Alkaloidzunahme bei Tabak-Keimlingen, denen sie im Dunkeln Calciumnitrat als

1) Th. Sabalitschka u. C. Jungermann, *Biochem. Zeitschr.* **163**, 445 (1925). — s. a. A. Guillaume, *Compt. rend. de l'Acad.* **190**, 1068 (1930).

2) A. Stutzer und S. Goy, *Biochem. Zeitschr.* **56**, 220 (1913). — s. a. Rasmussen, *ebd.* **69**, 461 (1915). — Chuard u. Mellet, *Schweiz. Apoth.-Zeitg.* **50**, 270 (1912). — **52**, 406 (1914).

3) C. Ravenna u. V. Babini, *Atti R. Acad. dei Lincei* (5) **20**, II, 393 (1911).

Stickstoffnahrung boten, während Schlösing¹ keine Alkaloidvermehrung auch bei Darreichung großer Salpetermengen erzwingen konnte.

Keinen Erfolg mit der Düngung zur Erzielung besserer Alkaloidausbeuten hatten Miller und Meader² bei *Datura*, Ransom und Henderson³ bei *Belladonna*. Chevalier⁴ hatte dagegen Alkaloidzunahme bei *Belladonna* und *Hyoscyamus* nach Düngung mit Stallmist und Nitrat beobachtet.

Bei Düngungsversuchen mit Alkaloidlösungen hat man zu berücksichtigen, daß im nichtsterilisierten Boden die Alkaloide durch die Bodenbakterien zersetzt werden, somit nur Abbauprodukte zur Aufnahme kommen dürften. In Versuchen mit Tabaksamen und Cocainlösungen, Besenginster mit Cocain und Strychnin, Mohn mit Morphin wurden die Alkaloide durch die Bodenbakterien zerstört.⁵

Alkaloide und Bakterien, Pilze, Enzyme

Während die Beeinflussung von Mikroorganismen durch Alkaloide wiederholt eingehend studiert wurde, ist umgekehrt die Veränderung von Alkaloiden durch Bakterien selten und nur in gelegentlichen Beobachtungen erwähnt worden. Die ausgedehntesten Untersuchungen der ersten Art wurden mit Chinin ausgeführt. Von größerem Interesse war auch das Verhalten des Emetins gegen Mikroorganismen. Das Nähere ist bereits bei der Behandlung dieser Alkaloide ausgeführt worden.

M. Hotz⁶ hat unter E. Winterstein die systematischen Untersuchungen des Züricher Laboratoriums⁷ über die Einwirkung von Pilzen und Bakterien auf Alkaloide fortgesetzt und kam zu den unten wiedergegebenen Resultaten. Von älteren Angaben der Literatur hat Hotz nur gefunden den Nachweis unveränderten Morphins in sechs Monate der Fäulnis ausgesetzten Leichenteilen⁸, der die Widerstandsfähigkeit dieses Alkaloids gegenüber Fäulnisbakterien beweist; dann den Hinweis⁹

1) Th. Schlösing jun., Bull. Soc. nat. Agric. **70**. 596 (1910).

2) Miller u. Meader, Amer. Journ. Pharm. **84**. 446 (1912).

3) Ransom und Henderson, Vortrag New York 1912. — Refer. Chem.-Zeitg. **1912**, S. 1308.

4) Chevalier, Compt. rend. de l'Acad. **150**. 344 (1910). — Vreven u. Schreiber, Bull. Acad. Méd. Belg. **25**. 145 (1911). — Maurin, Bull. Scienc. Pharm. **32**. 75 (1925).

5) P. Lavialle, Bull. Scienc. Pharm. **30**. 321 (1923). — Die Alkaloide wurden der Topferde zugesetzt. Im sterilisierten Boden können sie wiedergefunden werden.

6) M. Hotz, Dissertation Zürich 1922.

7) E. Winterstein u. A. Weinhausen, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **1919**, Nr. 10.

8) Th. Panzer, Zeitschr. Unters. Nahr. u. Genußm. **5**. 8 (1902). — Näh. s. S. 490.

9) C. Hartwich, Die menschlichen Genußmittel. S. 197. — Nach Czapek vermag *Aspergillus niger* Chinin zu resorbieren und auch Morphin soll von manchen Pilzen verwertet werden können. Morphinlösungen werden tatsächlich bei längerem Stehen mitunter trüb und enthalten dann, wie Norgaard, Ugeskrift for Laeger, **1920**, S. 1235,

auf die praktische Anwendung der Beständigkeit des Morphins gegenüber *Aspergillus niger*, das bei der Darstellung des Rauchopiums unverändert bleibt, während die Nebenalkaloide durch den Pilz zerstört werden; schließlich den Vortrag von F. Ehrlich¹ am 8. Intern. Kongreß f. angew. Chemie, New York 1912, in welchem unter anderem gezeigt wurde, daß eine Reihe von Alkaloiden für Hefen und Pilze geeignete Stickstoffquellen darstellen. Ehrlich hat damals die Anschauung vertreten, daß solche Vorgänge in Zukunft für die Konstitutionsermittlung von Pflanzenbasen von Bedeutung werden könnten.

Daß Pilze und Bakterien sich in den Lösungen vieler Alkaloide recht gut entwickeln, ist von den meisten Autoren bestätigt worden. Als Konservierungsmittel sind die Alkaloide daher nicht zu gebrauchen, da sie im Gegensatz etwa zu Benzoesäure und Salicylsäure gegenüber den höheren Lebewesen, für welche man verderbliche Nahrungs- und Futtermittel schützen will, viel toxischer sind, als für die mikrobiellen Verderber. Alkaloidlösungen sieht man tatsächlich nicht selten verpilzen und sucht neuerdings die Pharmaka, die nicht selbst pilztötend wirken, insbesondere durch die Derivate der Benzoesäure und p-Oxybenzoesäure zu konservieren.

Namentlich die Pilze sind gegen Alkaloide sehr resistent, während Bakterien im allgemeinen wesentlich empfindlicher sind.

M. Hotz fand nun in Fortsetzung der Untersuchungen von A. Wein-
hagen, daß Chinin der Zersetzung durch Pilze und Bakterien wider-
stand. „Auch nach jahrelanger Einwirkung war es nicht möglich, irgend
ein Abbauprodukt nachzuweisen. Aus dem Sulfat setzt *Pyocyaneus* und
Mesentericus die Base in Freiheit, welche vom Pilz kräftig eingeschlossen
wird.“ Über die Zersetzung des Cocains s. S. 328. Gegenüber Atropin
verhielten sich die verschiedenen Bakterien sehr ungleich. „Mit *Proteus*

feststellte, Pilzhypen. Die untersuchten Lösungen standen in dänischen Apotheken einige Monate bis zu 7 Jahren. Sie enthielten eine *Torula*-Art, eine Hefe, wahrschein-
lich auch *Aspergillus*, ferner *Penicillium*-Arten, *Acaulium brevicaulis*; eine einzige Lösung
unter den 15 geprüften enthielt auch Bakterien, und zwar *Staphylokokken*. Frisch be-
reitete Lösungen von Morphin oder Pantopon gestatten den genannten Pilzen kein Wachs-
tum. Die Bildung der Schimmelpilze bei längerem Lagern läßt sich durch die Zugabe
eines kleinen Campher-Stückes vermeiden. S. 552 wurde schon darauf hingewiesen, daß
aus Morphin durch bakterielle Umwandlung nie Apomorphin entsteht. Nach E. Winter-
stein (l. c.) ist dies besonders festgestellt für die Einwirkung von *B. mesentericus*,
B. pyocyaneus und *B. aminophilus intestinalis*. Nach Lutz, Zentralbl. f. Bakter. u.
Parasitk. 40. II. 637 (1914) sind Chinin, Caffein und Morphin als alleinige Stickstoff-
quellen für Schimmelpilze nicht verwertbar. Bei Gegenwart von Ammonsalzen wird ihr
Stickstoff aber mit zum Aufbau der Pilzsubstanz herangezogen.

1) F. Ehrlich, Zentralbl. f. Bakter. und Parasitk. II. 41. 245 (1914). — s. a.
F. Ehrlich, Biochem. Zeitschr. 75. 417 (1916). — 79. 152 (1917). — Über das Ver-
halten von Betain gegen Mikroben s. S. 77.

entstand neben Tropin eine ölige, betäubend riechende Flüssigkeit, die keinen Stickstoff mehr enthält, weder in Säuren noch in Basen löslich ist und nicht näher charakterisiert werden konnte. Bakterium Coli erzeugt die gleiche Verbindung, daneben aber Tropasäure und kein Tropin, während mit Fäulnisbakterien Tropasäure neben Tropin, aber keine Spur der bis jetzt unbekannten Verbindung erhalten wurde.“

„Aus Morphin entsteht mit Bakterium Coli eine geringe Menge Oxydimorphin. Brucin wird von Proteus und Mesentericus nicht zersetzt. Die rascheste Zersetzung erleidet das Novocain.“ (M. Hotz.)

Nach Ssadikow (1912) verhalten sich die verschiedenen Bakterien auch gegen Strychnin sehr ungleich. Einzellige Tiere werden nach Swindle und Kriz¹ im Gegensatz zu Wirbeltieren durch Strychnin nicht erregt, sondern gelähmt. Aus der neuesten Literatur seien noch zitiert: Nach Soituz² beeinflussen weder Strychnin, noch Morphin oder Cocain das Wachstum von Bakterien. Nach Augustin³ sinkt der Alkaloidgehalt in Blättern von *Datura stramonium*, die vom Pilz *Alternaria crassa* befallen wurden. Nach Sechi⁴ vermag Caffein in sehr großer Verdünnung (1:10000 bis 1:1000) in vielen Fällen die Entwicklung pathogener und nichtpathogener Bakterien anzuregen, während in Konzentrationen 1:100 die meisten gehemmt werden.⁵

Nach einer Untersuchung von Comère⁶ sollen manche Algen gewisse Alkaloide bei Ausschluß anderer Stickstoffquellen (Nitraten) verwerten können. *Ulothrix subtilis* und *Spirogyra crassa* wuchsen unter aseptischen Bedingungen in Gegenwart der Sulfate und Chlorhydrate von Atropin, Cocain und Morphin. Chinin erwies sich aber als unbrauchbar und Strychnin sogar als sichtlich toxisch.

Die wichtigeren Alkaloide sind auch auf ihr Verhalten gegen Enzyme untersucht worden, vornehmlich die Alkaloide der Chiningruppe (s. S. 423).⁷ Nach Ohlsson⁸ wirkt Chinin am stärksten hemmend gegenüber Takadiastase und Pankreasfermente, schwächer Cinchonin, Cincho-

1) P. F. Swindle u. R. A. Kriz, *Americ. Naturalist* **58**. 457 (1924).

2) Soituz, *La Presse Méd.* **1930**, S. 1127.

3) B. Augustin, *Pharmaz. Monatsh.* **11**. 27 (1930).

4) E. Sechi, *Arch. intern. Pharmacodyn. Thérap.* **37**. 181 (1930).

5) Hier soll noch daran erinnert werden, daß man ein spezifisches Pflanzenalkaloid (s. Solanin S. 776) sogar als das Produkt der Bakterientätigkeit betrachtete. Soviel man bisher weiß, bilden Bakterien nur unspezifische Basen aus. Zu denken gibt immerhin das Auftreten so eigenartiger Alkaloide im Mutterkornpilz und die alkaloidähnliche Konstitution der bisher näher studierten Bakterienfarbstoffe (s. S. 666).

6) C. Comère, *Bull. Soc. Bot. France* **57**. 277 (1910).

7) Die Fortsetzung der Untersuchungen von Smorodinzew s. *Biochem. Zeitschr.* **195**. 1. — **197**. 160. — **201**. 66 (1928). — **208**. 151. — **213**. 380 (1929). — **218**. 269 (1930).

8) E. Ohlsson, *Arch. intern. Pharmacodyn. Thérap.* **37**. 108 (1930).

nidin und Optochin; Chinidin besitzt keine Wirkung. Nach Rona und Nicolai¹ hängt die Giftwirkung der Chininkörper auf das Gärvermögen lebender Hefe zusammen mit dem Freiwerden der Basen, also mit der Wasserstoff-Ionen-Konzentration. Chinin hemmt auch die Invertin-Wirkung der Hefe, während Cocain, allerdings aber auch Ammoniumchlorid, sie beschleunigt. Nach Broekmeyer² wird die Blutserumlipase dagegen durch Cocain stark gehemmt, während sie gegen Strychnin wenig empfindlich ist. Andere Lipasen werden nicht oder weniger gehemmt.

Alkaloide und Pflanzenschädlinge. Eine besondere Stellung nimmt das Studium der Wirkung der Alkaloide gegenüber Insekten ein. Während man die Beeinflussung der Wirbeltiere in der Regel wegen der Möglichkeit der Übertragung der Resultate auf die Humanmedizin untersucht, interessiert es zu wissen, inwieweit Alkaloide Insekten als Pflanzenschädlinge zu bekämpfen erlauben. Die Alkaloide sind besonders früher als Schutzstoffe gegen tierische Schädlinge betrachtet worden. (L. Errera 1886, Clautriau). Außer der Giftigkeit der Alkaloide gegenüber höheren Tieren sprach für diese Annahme die periphere Lage im Gewebe, die Anhäufung in Wundgeweben wie bei Cinchona, Atropa und Corynanthe. „Interessant ist das Auftreten der Alkaloide in Raphidenzellen (Amaryllidaceen). Die Raphiden bringen dem Feinde die Wunde bei, das mitfließende Alkaloid vergiftet die Wunde. Die Raphidenzellen stehen derart in Parallele mit den Brennhaaren der Urticaceen.“ (Tunmann 1913.)

Als Insektengifte kommen aber die Alkaloide nur ausnahmsweise in Betracht; diese Ansichten von der Schutzwirkung haben daher keine rechte Grundlage, um so mehr als die Alkaloide auch nicht gegen pflanzliche Parasiten zu schützen scheinen und höhere Tiere vielfach gegen die alkaloidischen Gifte immun sind oder doch nach Generationen immun geworden sein dürften. Als Insektengifte kommen Nicotin und Veratrin in Frage. Von letzterem haben wir gehört, daß es zur Bekämpfung der Kopfläuse verwendet wird (s. S. 713). Das viel stärker wirkende Nicotin vermag eigentümlicherweise aber die Tabakpflanze nicht davor zu behüten, daß ihre Blätter angefressen werden.³ Nach Crozier und Pilz⁴ wirken Strychnin, Nicotin, Atropin und Caffein erregend auf das Zentralnervensystem der Insekten. Nach Juckenack⁵ sind Insekten gegen Strychnin wenig empfindlich.

1) P. Rona u. H. W. Nicolai, *Biochem. Zeitschr.* **189**. 331 (1927).

2) J. Broekmeyer, *Klin. Wochenschr.* **1924**, S. 874, 1526.

3) S. a. S. 350. — Über die Wirkungsweise von Nicotin auf Insekten s. Schellhase, *Berl. tierärztl. Wochenschr.* **37**. 325 (1921). — P. Portier, *Compt. rend. Soc. Biol.* **105**. 367 (1930).

4) W. J. Crozier u. G. F. Pilz, *Americ. Journ. Physiol.* **69**. 41 (1924).

5) A. Juckenack u. C. Griebel, *Zeitschr. Unters. Nahr. u. Genußm.* **19**. 571 (1910).

Es wurden viele Beispiele beschrieben, die zeigen, daß selbst alkaloidreiche Pflanzenteile gegen Insektenfraß nicht geschützt sind. Nach Tschirsch findet man oft *Herba Conii* von Insekten zerfressen; ebenso *Belladonna*-Blätter und -Wurzeln, *Aconitknollen*, *Colasamen*. Die alkaloidreichen *Chinarindenbäume* leiden vielfach unter der Schildlaus *Helopeltis antonii* und der Raupe *Euproctis flexuosa*. Van Leersum¹ untersuchte zwei Insektenarten, die Chinabäume häufig befallen, nämlich *Helopeltis Bradyi* und die Atlasraupe, *Attacus Atlas*, und fand im Körper beider amorphe Alkaloide, bei *Attacus* sogar kristallisiertes Cinchonin. Auch die Fäces enthielten Alkaloide, die also den Insekten nicht schaden. Verschaffelt² konnte zeigen, daß eine Zugabe von Alkaloiden Ameisen nicht verhindern, Gemische von Fetten und Ölen zu fressen.

Über das Unvermögen der Alkaloide, pflanzliche Schmarotzer fernzuhalten, äußert sich Czapek³: „Beobachtungen wie jene von Peirce⁴, wonach *Cuscuta Epilinum* auf den giftigen Euphorbien wohl Haustorien erzeugt, nicht aber zu gedeihen vermag, könnten eine Erweiterung des Gedankens auf den Schutz gegen pflanzliche Parasiten gestatten. Doch wurde auch da wieder darauf aufmerksam gemacht, daß die *Cuscuta*-Haustorien, auf *Conium* oder *Delphinium* wachsend, sowohl in die alkaloidfreien als in die alkaloidhaltigen Zellen eindringen.⁵ Übrigens sind viele Parasiten gegen die Gifte ihrer Nährpflanzen augenscheinlich immun, wie das Vorkommen der *Hemileia* auf *Coffea* oder von *Phytophthora* auf *Nicotiana* zeigt.“

Als Beispiele der Immunität von Tieren gegenüber alkaloidhaltigen Pflanzen werden genannt: Tauben gegen Morphin, Ziegen gegen *Datura*, Vögel gegen *Strychnos*; Vögel, Kaninchen, Hasen gegen *Atropa*. Auch dort, wo keine völlige Indifferenz besteht, können doch sehr weitgehende Unterschiede der Empfindlichkeit von Tierart zu Tierart vorhanden sein.⁶ Solche Erfahrungen zwingen zur Vorsicht in der Übertragung der im Tierversuch beobachteten Erscheinungen auf andere Tiere und den Menschen.

Pharmakologie der Alkaloide

Als Beispiele der ungleichen Wirkung mancher Alkaloide gegenüber verschiedenen Tierarten seien genannt⁷: Colchicin, das gegenüber

1) P. van Leersum, *Pharmac. Weekbl.* **46.** 369 (1909).

2) E. Verschaffelt, *Pharm. Weekbl.* **46.** 1002 (1909).

3) F. Czapek, *Biochem. d. Pflanzen* III. S. 231 (1921).

4) G. J. Peirce, *Annal. of Bot.* **8.** 84 (1894).

5) G. d'Ippolito, *Staz. Sper. Agr. Ital.* **46.** 540 (1913).

6) Eine „Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere“ s. F. Flury und Fr. Zernik, in Abderhaldens *Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden* IV. 7 S. 1289 (1928).

7) Über die Reaktion verschiedener Tierarten s. a. Fröhner, *Monatsh. f. prakt. Tierheilk.* 1893. — Hess, *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* **27.** (1901).

Warmblütlern sehr giftig ist, wirkt nicht auf Frösche, während sich umgekehrt Gelsemin für Säugetiere kaum, dagegen für Frösche giftig erweist. Ziegen können ohne Schaden Herbstzeitlosen fressen, während Pferde davon krank werden oder umkommen.¹ Andererseits gehen Ziegen ein, wenn man ihnen Solanin-haltige gekeimte Kartoffeln gibt, während sie gegen Morphin sehr widerstandsfähig sind.² Das Huhn wird nicht in Schlaf gebracht durch 0,2 g Morphin, während der Mensch schon auf $\frac{1}{10}$ dieser Menge einschläft. Cinchonin erzeugt nur bei manchen Tieren leicht Krämpfe. Codein ist ebenfalls bei Tieren eher krampferregend als beim Menschen. Für Kaninchen ist es weit giftiger als Morphin, während der Mensch die 10—20 mal größere Codeindosis gegenüber jener des Morphins verträgt.

Je tiefer man in der Tierreihe heruntergeht, desto größer werden die Differenzen der Empfindlichkeit im Vergleiche zu jener des Menschen. So wurde schon bemerkt, daß Muscheln Curare und Strychnin selbst speichern können ohne geschädigt zu werden (s. S. 74 u. 804). Salamander, die selbst strychninähnlich wirkende Gifte erzeugen, sind begreiflicherweise auch gegen Strychnin immun (s. S. 801).

In manchen Fällen ist die Unempfindlichkeit ohne weiteres verständlich. Apomorphin kann z. B. bei Kaninchen nicht brechenenerregend wirken, weil diese Tiere kein Brechzentrum besitzen. Tiere, die überhaupt nicht brechen können, sind mitunter bei Vergiftungen stärker gefährdet, ebenso wie bei Menschen oder manchen Tieren der Ausfall einer Vergiftung davon abhängt, ob rechtzeitig Erbrechen sich einstellte oder erzwungen werden konnte. Der Zusatz von Emetin oder Apomorphin kann daher durch die brechenenerregende Wirkung rettend wirken, wiewohl diese Alkaloide selbst toxisch sind; einer der einfachsten Fälle der Gegenmittel-Wirkung.

Das Tierexperiment läßt sich überhaupt nicht auf den Menschen übertragen, wenn nicht das gleiche oder homologe anatomische Substrat betroffen wird. Wenn der Frosch gegenüber Strychnin resistenter als ein Warmblütler ist, so läßt sich dies daraus verstehen, daß Kaltblütler die Aufhebung der Lungenatmung lange aushalten, genügend lange, um die Ausscheidung des Gifts zu überdauern. Ein krampflösendes Mittel, das nur als solches sehr wirksam ist, wie das Papaverin, wird bei normalem Muskeltonus kaum Effekte zeigen können.

Wie das Kohlenoxyd, ein spezifisches Blutgift, nicht toxisch ist für Tiere, die kein Hämoglobin besitzen, so können spezifische Nervengifte nur dort wirksam werden, wo das nervöse Substrat funktionell vergleichbar

1) Ch. Arragon u. M. Bornand, Lit. zit. S. 40. — Über Mercurialin s. a. S. 757.

2) Eine erwachsene Ziege soll 20 g salzsaures Morphin zwar mit Vergiftungszeichen, aber ohne in Schlaf zu verfallen, vertragen.

ist.¹ Damit erklärt sich zum guten Teil die früher beschriebene geringe antiseptische, Bakterien und Pilze abtötende Wirkung fast aller Alkaloide. Damit erklärt sich vornehmlich auch dies ungleiche Verhalten der alkaloidischen Narkotika, wie etwa des Morphins, im Gegensatz zu den allgemein, auf jede Zelle wirkenden Mitteln der Fettreihe, der Kohlenwasserstoffe, Alkohole, halogenisierten aliphatischen Alkoholen, Aldehyden, Säureamiden usw.

Die Erklärung des ungleichen Verhaltens des gleichen Alkaloids wird um so schwieriger je gleichartiger das Versuchstier ist. Manche Alkaloide und gerade das Morphin ist hier wieder mit an erster Stelle zu nennen, wirken auf verschiedene Menschen in ungleicher Weise, selbst wenn Alter, Lebensweise, psychischer Zustand ähnlich ist. Man verwendet dann gern das Verlegenheitswort Idiosynkrasien, um wenigstens den Anschein einer Erklärung zu haben. Mit dem Hinweis auf konstitutionelle Bedingtheit ist auch kaum mehr gegeben. Von Idiosynkrasien darf man am ehesten sprechen, wenn ein Medikament Hautausschläge erzeugt, insbesondere Nesselausschläge (Urticaria), wie sie nicht wenige Menschen nach bloßer Berührung von gewissen Pflanzen (Schlüsselblume, Erdbeeren) oder nach Genuß bzw. Einnahme von bestimmten Stoffen zeigen. Von den gebräuchlichen synthetischen Arzneimitteln sind fast immer schon solche Idiosynkrasien beschrieben worden, von manchen recht häufig. Gerade gegenüber den am meisten angewendeten Alkaloiden, wie Morphin, Chinin und Cocain verhalten sich die Menschen recht ungleich. Wahrscheinlich würde sich dies bei den andern auch zeigen, wenn größeres Erfahrungsmaterial vorliegen würde.

Unter den gewöhnlichen Versuchstieren des Laboratoriums läßt sich noch am ehesten die Katze für die Übertragung der Resultate auf den Menschen verwenden. Auch hier kann wieder das Morphin als Beispiel angeführt werden, gegenüber welchem die katzenartigen Raubtiere eine der Empfindlichkeit des Menschen ähnliche Sensibilität besitzen. Katzen eignen sich auch gut zur Prüfung von schlaf-erregenden Mitteln. Verhältnismäßig gut auch zur Untersuchung von Darmmitteln. Für die abführend wirkenden Colonreizmittel versagt das Tierexperiment sonst meist an den andern Ernährungsverhältnissen angepaßten Darmfunktionen. Die alkaloidischen Darmtonika sind meist parasympathische Reizmittel. Die ungleiche Wirkung gegenüber den pflanzlichen und synthetischen Colonmitteln oder gegenüber hormonalen Mitteln ist auf ungleiche Angriffspunkte zurückzuführen. Es sind aber

1) Morphin ist daher wenig giftig für den noch nicht selbständig atmenden Fötus. Bei Neugeborenen mit noch nicht voll entwickeltem Rückenmark erzeugt Strychnin keine Reflexkrämpfe. Säuglinge mit noch wenig differenzierten Gehirnfunktionen sind gegenüber Schlafmitteln meist verhältnismäßig weniger empfindlich (auf das Gewicht berechnet, wichtige Ausnahme: Morphin).

auch innerhalb dieser parasymphatisch reizenden Alkaloide, wie die feinere pharmakologische Analyse zeigt, Unterschiede im Wirkungsmechanismus vorhanden, die ungleiche Effekte zur Folge haben können. So ist das Pilocarpin ein direktes Reizmittel, während Physostigmin erst die Erregbarkeit der kontraktile Elemente steigert. Die ungleichen Angriffspunkte ermöglichen auch eine gegenseitige Potenzierung der Wirkung.¹

Auf die Möglichkeit individueller Überempfindlichkeit² trachtet man durch möglichst vorsichtige Dosierung Rücksicht zu nehmen. Die Pharmakopöen schreiben für die Verabreichung stark wirkender Arzneimittel Höchstdosen vor, und zwar sowohl für die Einzelgaben wie für die Tagesmenge. Letztere beträgt meist das Dreifache der Einzeldosis in der Meinung, daß in möglichst gleichen Zwischenräumen dreimal täglich diese Einzelgabe gereicht wird. In einigen Fällen, wo eine protrahierte Wirkung oder Kumulation befürchtet wird, ist die Tagesgabe nur die Doppelte der einzelnen wie beim Strychnin, Emetin; bei anderen, die sehr flüchtige Wirkungen besitzen, auch ein Mehrfaches; so beim Lobelin, wie die nachfolgende Zusammenstellung³ zeigt, das Fünffache.

Maximalgaben

Dosierung in Gramm für erwachsene Menschen

	Einzel- dosis	Tages- gabe		Einzel- dosis	Tages- gabe
Apomorphin (HCl) . . .	0,02	0,06	Papaverin (HCl) . . .	0,2	0,6
Atropin (H ₂ SO ₄) . . .	0,001	0,003	Physostigmin (Salicylat, H ₂ SO ₄)	0,001	0,003
Cocain (HCl)	0,05	0,15	Pilocarpin (HCl) . . .	0,02	0,04
Codein (H ₃ PO ₄)	0,1	0,3	Scopolamin (HBr) . . .	0,001	0,003
Colchicin	0,002	0,005	Strychnin (HNO ₃) . . .	0,005	0,01
Emetin (HCl)	0,05	0,1	Theophyllin	0,5	1,5
Hydrastinin (HCl) . . .	0,05	0,15	Veratrin	0,002	0,005
Lobelin (HCl)	0,02	0,1	Yohimbin (HCl) . . .	0,03	0,1
Morphin (HCl)	0,03	0,1	Adrenalin	0,001	
Opium konz. mit 50% Mor- phin, Pantopon . . .	0,03	0,1	Caffein	0,5	1,5

1) Siehe auch S. 390. — Pilocarpin verengt die Pupille auch nach Durchschneiden des Oculomotorius. Nach Atropinisierung des herausgeschnittenen Froschauges erzeugt aber nur Physostigmin Pupillenverengung, nach Einlegen des Froschauges in Curarelösung nur Pilocarpin, nicht mehr Physostigmin. W. E. Dixon, Journ. of Physiol. 37. 53 (1908).

2) Eine solche hat man insbesondere bei dem sogenannten Status thymico-lymphaticus sehen wollen (s. S. 306), einem Zustand, bei welchem man eine abnorm große Thymusdrüse bzw. Vergrößerung von Lymphdrüsen findet (Lymphatismus, Palt auf 1889); Status thymicus). Gegen diese Anschauungen s. bes. A. Hammar, Die Menschen-thymus in Gesundheit u. Krankheit. Leipzig 1926. — Klin. Wochenschr. 1929. S. 1385.

3) Siehe Deutsches Arznei-Buch VI. (1926). — Da die Wirkung des Adrenalins (Suprarenin im D. A. B. VI) sehr flüchtig ist, hat nur die Höchstgrenze der Einzelgabe

Die kleinste Einzeldosis hat das Aconitin mit 0,0002 g; es folgen Scopolamin, Atropin, Physostigmin mit maximalen Einzelgaben von 0,001 g; dann Veratrin, Colchicin mit 0,002; Strychnin mit 0,005; Apomorphin, Lobelin und Pilocarpin mit 0,02; Morphin, Yohimbin mit 0,03; Cocain, Emetin, Hydrastinin mit 0,05; Codein mit 0,1, Papaverin mit 0,2, Theophyllin und Caffein mit 0,5 g.¹

Die Einzelgaben der meisten hier genannten Alkaloide beziehen sich auf das Salz, gewöhnlich das salzsaure (Chlorhydrate), das bei einbasischen höhermolekularen Alkaloiden etwa 8—12% seines Gewichtes an nichtwirksamem Säureanteil enthält. Die Wirkungsweise der Salze ist von jener der freien Base qualitativ nicht verschieden. Die größere Löslichkeit der Salze bedingt eine raschere Resorption und damit eine intensivere, aber weniger lang anhaltende Wirkung.

Die oben angegebenen Dosen gelten im allgemeinen auch für andere Formen der Einverleibung als durch den Mund, so für die rektale Anwendung und die verschiedenen Injektionsarten. Bei der leichten Löslichkeit der in minimalen Mengen wirksamen Alkaloidsalze genügt in der Regel die subcutane Injektion, da eine genügend rasche Resorption erfolgt. Die intravenöse Injektion von Morphin und Opiaten wird jetzt² mitunter wieder empfohlen. Man muß dann aber wesentlich in der Dosierung heruntergehen. Ebenso ist Vorsicht und Herabsetzung der Einzeldosis für die direkte Zuführung ins Blut, in den Rückenmarkkanal usw. bei andern stark wirkenden Basen zu empfehlen.

Bei einigen Alkaloiden mit flüchtigen Wirkungen, wo prompte starke Wirkung erwünscht ist, ist die intravenöse Injektion die gegebene, so beim Adrenalin, beim Lobelin (s. S. 664), doch werden auch hier für die gewöhnliche Anwendung subcutane und intramuskuläre Injektionen gebraucht. Veratrin gehört zu den giftigsten Alkaloiden, verursacht außerdem bei subcutaner Injektion Schmerzen und ebenso auch bei

Interesse. Die angegebenen Höchstdosen für Caffein entsprechen den Werten der 5. Ausgabe des D. A. B. von 1910 und der Pharmak. Helv. IV von 1907. Die neue Ausgabe des D. A. B. hat die Maximaldosen für Caffein gestrichen. Das Kommentar zu dieser Ausgabe gibt als Dosen für Caffein als Excitans und bei Zirkulationsschwäche in der Tierheilkunde an: Bis 10 g Caffein für Rinder und Pferde, 0,1—2,0 g für kleinere Tiere.

1) Die Pharm. Helvet. IV. von 1907 (Ausgabe V soll 1931 erscheinen) gibt noch für Theobromin die Höchstgaben von 0,5 und 3,0 g an. Sie gibt niedere Maximaldosen für Hydrastinin (0,03 und 0,1) und Scopolamin (0,0005 und 0,0015), höhere Dosen für Strychnin (0,01 und 0,02) und Veratrin (0,005 und 0,015).

2) H. Jakobaeus, Ugeskr. for Laeger 1930, S. 319. — F. Moor, The Lancet 1930, S. 959. — E. Zak, Die ärztl. Praxis 1930, S. 131. — A. Soskin, Die Med. Welt 1930, S. 1547. — W. Blumenthal, ebd. 1930, S. 852. — Wie dieser Autor angibt, sollen Atropin und atropinhaltige Präparate merkwürdigerweise intravenös verwendet nicht schneller wirken, als bei subcutaner Verabfolgung.

direkter Applikation auf die Haut. Daher die vornehmliche Anwendung, soweit eine solche noch erfolgt, in Salbenform.

Die unverletzte Haut nimmt nur flüchtige Stoffe auf oder solche feste, die sich in fettlösenden, flüchtigen Stoffen gelöst finden. Dagegen vermögen Schleimhäute Alkaloidsalze oft leicht zu resorbieren (Schleimhautanästhesie, Cocain). Da auch die Rektalschleimhaut gut resorbiert, werden Alkaloide vielfach in Suppositorien oder Klysmen gereicht, so besonders Opium- und Belladonnapräparate. Auch der schlechte, bittere Geschmack läßt mitunter die rektale Anwendung bevorzugen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die gleiche Dosis eine meist stärkere Wirkung als oral besitzt und der Effekt wesentlich schneller eintreten kann. So hat man in Versuchen mit Strychnin Krämpfe nach Verabreichung von 0,1 g per os in 30 Minuten eintreten gesehen, bei rektaler Gabe schon nach 7 Minuten. Nach Cloetta erklärt sich dies aus der Tatsache, daß die unteren und zum Teil auch die mittleren Hämorrhoidal-Venen ihr Blut über die Vena hypogastrica in die untere Hohlvene senden, wodurch alles im unteren Mastdarm resorbierte Alkaloid unter Umgehung der Leber ins Herz gelangt. Dieser Weg ist nicht nur direkter als jener über die Pfortader und Lebersperre, sondern ermangelt auch der eventuellen Entgiftung, die vor allem in der Leber stattfinden kann. Es muß also auch aus diesem Grunde die rektale Anwendung als die heroischere bezeichnet werden.

Zur Injektion nicht geeignet sind alle galenischen Präparationen mit ungenügend bekannten Begleitstoffen. Manche dieser Präparate, wie Chinawein, Zeitlosenwein sind durch die mündenden Zusätze als allein für die orale Anwendung gekennzeichnet. Umgekehrt sind gewisse Alkaloide nur auf dem parenteralen Wege wirksam. Es handelt sich hier, wie z. B. beim Curarin, aber nicht um den Verlust der Wirkung durch hydrolytische (fermentative) Aufspaltung, wie bei gewissen Hormonpräparaten, sondern um ungünstige¹ Verhältnisse in der Resorption und Ausscheidung, wie man es auch von unorganischen Basen (Magnesium, Kalium) her kennt.

Bei ungenügender Resorption durch den Darm hat man versucht durch Gallensäuren günstigere Bedingungen zu schaffen (Chinin, Strychnin). Bei der oralen Verabreichung spielt die leichte Löslichkeit der Alkaloidsalze keine große Rolle, weil die Resorption vermutlich meist erst im Darm einsetzt und die Alkalität der Darmsäfte das Alkaloid aus dem Salz in Freiheit setzt. In Alkalien lösliche Alkaloide wie Morphin, werden hier im Vorteil gegen alkaliumlösliche sein. Das so oft als Bei-

1) Ungünstig im Sinne einer erwarteten Wirkung. Die Ungiftigkeit oral genommener Kali- und Magnesiumsalze ist natürlich lebenswichtig und günstig, ebenso die Harmlosigkeit des oral genommenen Pfeilgifts.

spiel genannte Morphin mag hier nochmals zum Beweis herangezogen werden, daß auch der umgekehrte Weg mitunter sich vollzieht und ein injiziertes Alkaloid im Magen (oder Darm) zum Teil ausgeschieden wird.

Resorptionsfähig ist nicht nur die Rektalschleimhaut, sondern für manche Alkaloide auch der Harnweg, was für die Anwendung der Lokalanästhetika der Cocaingruppe in der Urologie von Wichtigkeit ist. Nicht selten wird die Resorption zu verhindern gesucht. Das Cocain ist durch die gefäßverengende Wirkung imstande, sie herabzusetzen. Stärker wirkt dieser Resorption das Adrenalin entgegen, das daher vielfach mit Cocain und Cocain-Ersatzmitteln zusammen verwendet wird. Die Resorption stark giftiger Alkaloide wie Atropin oder Physostigmin kann durch Applikation kleinster und doch wirksamer Mengen am Erfolgsorgane selbst (Auge) genügend herabgesetzt werden. Außer solchen peripheren Wirkungen an zugänglichen Organen und der lokalen Anästhesie sind direkte Beeinflussungen am Erfolgsorte kaum möglich.

Die Empirie hat gelehrt, daß man mitunter durch geteilte Dosen stärkere Wirkungen erzielt, als den absoluten Mengen nach vorausgesetzt werden konnte. Von manchen Alkaloiden, wie Physostigmin und Strychnin, nimmt man an, daß sie die Reizempfindlichkeit erhöhen, nicht direkt reizen. Dann wäre es wohl denkbar, daß neue Gaben auf ein durch das gleiche Alkaloid in vermehrte Reizempfänglichkeit versetztes Organ stoßen. Uchida¹ hat aber gerade für Physostigmin und Strychnin gezeigt, daß einmalige intravenöse Gaben an der Maus am stärksten wirken, während Diacetylmorphin (Heroin) und das Herzgiftglukosid Strophanthin, sowie andere Pharmaka sich effektiver erwiesen, wenn man die halben Dosen in Intervallen von 5–10' injizierte. Nach Nakashima², der am ausgeschnittenen Froschherzen, sowie am isolierten Kaninchen Darm experimentierte, erwiesen sich Acetylcholin, Nicotin und Urethan bei der einmaligen Applikation wirksamer, Morphin bei geteilter Gabe, die nach $\frac{1}{2}$, 1 oder 3 Minuten wiederholt wurde. Caffein, Chinin, Hypophysenextrakt und Digitalis ließen hier keinen Unterschied je nach der Verabreichungsart erkennen.

Ein wesentlicherer Faktor als die Verteilung der Tagesgabe ist hinsichtlich der ungleichen Wirkung einer bestimmten Dosis das, was man als Gewöhnung bezeichnet. Die Ursachen der Gewöhnung können verschiedenartig sein. Sie sind offenbar ungleich bei den verschiedenen Alkaloidgruppen und nicht genügend aufgeklärt. Um daher in die Definition des Begriffes nichts Hypothetisches hineinzubringen, pflegt

1) S. Uchida, *Folia japon. pharmac.* **3**. 1 (1926). — Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **37**. 900 (1926).

2) M. Nakashima, *Folia japon. pharmac.* **5**. 365 (1927). — Ref. Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **42**. 842 (1927).

man jetzt als Gewöhnung einfach die Erscheinung zu bezeichnen, daß gewisse Pharmaka bei fortdauernder Verabreichung beim gleichen Individuum in steigenden Gaben gegeben werden müssen, um den gleichen Effekt zu erzielen. Am bekanntesten sind die Gewöhnungserscheinungen außer beim Alkohol bei den alkaloidischen „Genußgiften“ Morphin, Nicotin und Caffein. Als Ursachen der Gewöhnung nimmt man entweder raschere Entfernung des Alkaloids aus dem Organismus an oder eine erworbene Entgiftungsfähigkeit, sei es durch Unlöslichmachung, Paarung mit Komponenten, die den Angriffspunkt durch Blockierung wirksamer Seitenketten verschieben, vermehrte Zerstörungsfähigkeit, insbesondere Oxydation des Giftes. Wenn schließlich diese Faktoren nicht nachweisbar oder unsicher sind, oder auch nicht ausreichend erscheinen, dann spricht man auch von cellulärer Anpassung (s. Gewöhnung an Morphin S. 547).

Bei der Immunität gegenüber Toxinen handelt es sich praktisch um eine humorale Eigenschaft, insofern die im Körper gebildeten Antitoxine im Blute kreisen und dort die Toxine abfangen. Bei der erworbenen Gewöhnung an solche Gifte wie die Alkaloide scheint die Eigenschaft an Organzellen gebunden.¹

Daß sich über die Ursachen der Gewöhnung so wenig allgemeines sagen läßt und die wahrscheinlich recht komplexen Verhältnisse für jedes Alkaloid gesondert studiert werden müssen, hängt zum Teil auch damit zusammen, daß ja auch das Schicksal der Alkaloide bei ihrem Durchgang durch den Tierkörper und die Art der Ausscheidung derselben von Alkaloid zu Alkaloid verschieden ist. Die Oxydation braucht nicht immer, wenn sie im Anfangsstadium stehen bleibt, zu einer verminderten Giftwirkung zu führen. So soll ja das Colchicin erst durch die Oxydation im Warmblütlerorganismus zu Oxydicolchicin toxisch werden. Vom Cinchonin wurde angenommen, daß es erst durch die in p-Stellung zum Chinolinstickstoff im Organismus sich vollziehende Oxydation eine Wirkung entfaltet, die dadurch zwar dem Chinin ähnlich, der Unverlächlichkeit der Umwandlung wegen aber viel unsicherer werde.²

Eine künstliche Entgiftung ist auf verschiedenem Wege möglich. Als kausale Behandlungen sind jene zu betrachten, die auf Unschädlichmachung des Giftes selbst gerichtet sind. Hierher gehört die Anwendung von Brechmitteln, die wie Apomorphin solange wirken, als

1) Eine Ausnahme soll das Blutserum der (gegen Atropin resistenten) Kaninchen machen, dem die Fähigkeit Atropin zu zerstören zugeschrieben wird. Siehe P. Fleischmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **62**. 518 (1910). — M. Cloetta, ebd. **64**. 427 (1911). — R. Metzner u. E. Hedinger, ebd. **68**. 110. — **69**. 272 (1912).

2) Über Ausscheidung und Entgiftung der Alkaloide siehe auch K. J. Huber, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **94**. 327 (1922). — A. Heffter, Ergebn. d. Physiol. **4**. 283 (1905).

das Brechzentrum noch erregbar bleibt, von Laxantien, Diuretika, Magenspülung; Resorptions-verlangsamende Mittel (Eis); Fällungsmittel (Magnesia usta, Bicarbonat); Milch, Schleimstoffe, Eiweißlösungen und andere Colloide, die die Adsorption des Giftstoffes befördern, Tierkohle.

Eine andere Gruppe von Gegenmitteln bilden die antagonistisch, bzw. symptomatisch wirkenden: Künstliche Atmung, Hautreize, kalte und heiße Bäder usw.; von alkaloidischen Gegenmitteln bei Vergiftungen durch lähmende Stoffe, Injektionen von Strychnin (5 mg) oder Caffein (0,1 g), bei Störungen des Kreislaufs auch Adrenalin, bei Herzlähmung eventuell intracardial (0,5 mg). Bei Atemlähmungen durch Morphin oder Scopolamin wird Lobelin gegeben, bei Schmerzen Opiate.

Über die Behandlung von Alkaloidvergiftungen mit leichter zugänglichen Mitteln sei im einzelnen noch folgendes zusammengestellt¹:

Aconitin, Aconitum: Magenspülung, Excitantien, Sorge für Atmung.

Atropin, Tollkirsche, Bilsenkraut, Stechapfel usw.: Magenspülung, Brechmittel, Tierkohle, Abführmittel, Klystiere, Morphin bis 0,03 g, Pilocarpin (salzsaures) subcutan, viertelstündlich 0,5 cm³ einer Lösung von 0,1 g in 10,0 ccm Wasser.

Cocain: Atemanregung, Excitantien, Caffein, Campher, Calciumchlorid (langsam intravenös, 5—10 cm³ einer 10proz. Lösung). Bei oraler Einnahme Magenspülung, Brechmittel, Abführmittel, Tierkohle.

Colchicin, Herbstzeitlose: Magenspülung, Klystiere, Tannin, Milch, Schleimstoffe; Collapsbehandlung.

Coniin, Schierling: Magenspülung, Tierkohle, Atemanregung, Excitantien; Chloralhydrat gegen Krämpfe.

Cytisin, Goldregen: Magenspülung, Brechmittel, Abführmittel, Excitantien, Atemanregung.

Heroin: wie Morphin.

Morphin, Opiate: In akuten Fällen Magenspülung mit Kaliumpermanganat-Lösung 1:1000 oder 1:2000, auch bei subcutaner Injektion; Tierkohle, Abführmittel, Campher-, Caffein- oder Digitalis-Injektion. Aderlaß und intravenöse Kochsalzinjektion. Atemmittel wie Lobelin, Cardiazol; nach älteren Empfehlungen besonders Atropin. Bei Behinderung der Atmung durch Bronchialkrampf Adrenalin 0,5—0,75 mg.

Nicotin, Tabak: Magenspülung mit 1proz. Tannin-Lösung oder Jodlösung (40 Tropfen auf 1 l Wasser); Excitantien, Kaffee.

Scopolamin: Magenspülung, Injektionen von Pilocarpin wie bei Atropin, von Adrenalin oder Ephedrin.

Secale cornutum, Ergotamin, Mutterkorn: Magenspülung, Brech- und Abführmittel, Tierkohle; symptomatische Behandlung.

Solanin, keimende Kartoffeln: Magenspülung usw. wie bei Secale.

1) Siehe L. Koffler, Die ärztl. Praxis 1928. S. 199.

Strychnin, Brechnüsse: Magenspülung nur unmittelbar nach der Vergiftung, in späterem Zeitpunkt werden dadurch Krämpfe ausgelöst. Brechmittel, 1proz. Tanninlösung eßlöffelweise; Chloralhydrat, Paraldehyd, Somnifen, Chloroformnarkose.

Taxin, Eibe: Magenspülung, Brech- und Abführmittel, Excitantien, Atemanregung.

Veratrin: Magenspülung, Tannin, Tierkohle; symptomatische Behandlung.

Als wichtigste alkaloidische Antidote bei Vergiftungen auch mit nichtalkaloidischen Mitteln werden verwendet: Apomorphin, Atropin, Caffein, Lobelin, Strychnin (Adrenalin, Pilocarpin).

Die Verwendbarkeit vieler Alkaloide als spezifische symptomatische Gegenmittel hat seine Ursache in der hervorragenden Spezifität der Wirkung, die sich fast immer auf das Nervensystem und meist auf ganz bestimmte Teile desselben bezieht. Allerdings ist die Wirkung kaum je einzig auf einen solchen Teil des Nervensystems beschränkt und je nach der Dosierung und der Dauer der Beeinflussung, auch je nach der Tierart, dem Alter, können zentrale und periphere, animalische und vegetative Nervenpartien beeinflußt werden. Gewöhnlich wird aber eine Funktion besonders stark und schon bei niederer Dosierung so geändert, daß man eine dominierende Wirkung sieht.

Besonderes Interesse verdient die Beeinflussung des vegetativen Nervensystems durch eine Anzahl mehr oder weniger gesetzmäßig hier eingreifender Alkaloide, die man als Systemgifte bezeichnet hat. Die ältere Pharmakologie hat ihre Einteilung nach größeren Merkmalen getroffen. So kann man die hauptsächlich zentral angreifenden Alkaloide trennen in jene, die das Zentralnervensystem erregen, wie Strychnin und Caffein, Atropin in höheren Dosen, und solche, die es lähmen, wie Morphin und Scopolamin.

Die peripheren Nerven des cerebro-spinalen Systems werden ebenfalls von einigen Alkaloiden spezifisch erregt oder gehemmt. So sind diejenigen, die sensible Nervenendigungen lähmen, lokale Anästhetika, wie das Cocain und seine Ersatzstoffe. Werden die sensiblen Nerven erst gereizt, dann gelähmt, so spricht man von Anästhetica dolorosa (s. S. 37), zu denen von bekannteren Alkaloiden Aconitin und „Veratrin“ zu zählen sind. Die Lokalanästhetika der Cocainreihe wirken auch auf die fortleitenden Nervenfasern, während die Alkaloide sonst nur die zentralen Organe, Gehirn, Medulla, Rückenmark, die zentralen Kerne oder die Endigungen der Nervenfasern zu beeinflussen vermögen.

Die Lähmung der motorischen Nervenenden ist vornehmlich dem „Curare“ eigen, dann aber auch mehr oder weniger allen quaternären Basen, weiter einigen anderen Alkaloiden und Alkaloidmutter-

substanzen, wie Pyridin, Piperidin, Chinolin. Die motorischen Nervenenden erregend sind Physostigmin und Guanidin.

Sekretorische Nervenendigungen erregt hauptsächlich Pilocarpin, was man besonders an der Schweißsekretion beobachten kann (Diaphoreticum). Durch Lähmung dieser Enden unterdrückt die Sekretion vornehmlich das Atropin. Hier handelt es sich bereits um vegetative Funktionen. Nach der Beeinflussung bestimmter Organe können wir z. B. weiter unterscheiden die Darmtonika, wie Physostigmin, Cholin, Pilocarpin, Arecolin. Tonische Mittel der Uteruskontraktionen (wehentreibende Mittel, Abortiva), wie die Alkaloide und Amine des Mutterkorns, Adrenalin, Chinin, Hydrastin. Blutgefäße kontrahierende, damit blutdrucksteigernde Mittel, wie Adrenalin, Ephedrin, Tyramin, blutdrucksenkende Mittel, wie die Cholinderivate, die Sexualsphäre erregende Mittel, wie Yohimbin und Strychnin. Blutstillende Mittel wie Secale, Antipyretica, wie Chinin, Brechmittel, wie Apomorphin und Emetin, harntreibende wie die Purinalkaloide, den Stoffwechsel beeinflussende, wie Chinin usw.

Aus den Darlegungen über die Pharmakologie der einzelnen Alkaloide wissen wir, daß auch bei den hier genannten markantesten Beispielen meist nur der Endeffekt ein ähnlicher ist, daß aber (wie etwa bei der Strychnin- und Yohimbin-Wirkung auf die Geschlechtsorgane) ungleiche Mechanismen dazu führen können.

Gewöhnlich führt die nähere Analyse zu recht komplizierten Verhältnissen, die wie alle Lebenserscheinungen nicht restlos aufzuklären sind. Besonders schwierig zu beantworten sind oft die Fragen des primären Angriffspunktes. Die moderne Wiener Pharmakologen-Schule sucht die Angriffspunkte der Narkotika im Gehirn näher zu präzisieren. Die Schlafmittel der Harnstoff- und Barbitursäure-Reihe sollen danach, nicht wie man bisher annahm zuerst an der Gehirnrinde, sondern in subcorticalen Partien angreifen; man bezeichnet sie jetzt vielfach als thalamische oder Hirnstamm-Narkotika. Für das Morphin ist dieser primäre Angriffspunkt bisher nur unsicher als cortical und thalamisch angegeben worden, ebenso für das Scopolamin. Ähnlicher verhält sich Morphin in mancher Beziehung den stickstofffreien Substanzen, den Großhirnnarkotika, wie Chloralhydrat, Paraldehyd, Amylenhydrat, Alkohol.

Von manchen Alkaloidfunktionen wird angenommen, daß sie nicht ursprünglich an Nervenendigungen angreifen. So ist die Blutstillung durch Secale an den Uterusgefäßen in der Hauptsache nicht eine nervöse Beeinflussung der Gefäßinnervation, sondern eine Muskelwirkung, die nicht primär nervösen Ursprungs sein muß. Muskelwirkungen haben wir für das Caffein (s. S. 227) und für das Veratrin (s. S. 715) beschrieben. Moderne Anschauungen gehen weiter und sehen überhaupt das primäre in der Beeinflussung der kontraktile, reizempfindlichen Muskelemente,

die dann vielleicht durch diese Bewegungen einen chemischen Stoff produzieren, der auf die Nervenenden wirkt. So hat man die Automatie des Herzens und die Bildung von Vagus- und Acceleranstoffen zu erklären versucht (s. S. 854).¹

Am besten bekannt sind überhaupt die Wechselwirkungen der Alkaloide mit den Endigungen vegetativer Nerven, und hier ist wieder am einfachsten demonstrierbar die Beeinflussung der Pupille. Von hier wollen wir auch ausgehen, um die Regeln, aber auch die Widersprüche festzustellen, die die Lehre von den vegetativen Systemgiften aufweist.

Das vegetative Nervensystem und die Systemgifte

Da die Nomenklatur der Begriffe nicht feststeht, ist es notwendig, vorerst sie zu definieren. Unter vegetativem Nervensystem verstehen wir dasjenige, das wir dem animalischen oder cerebrospinalen gegenüberstellen. Das animale, auch somatische Nervensystem genannt, umfaßt Gehirn, verlängertes Mark und Rückenmark als zentralen Teil, dann als peripheren die 12 Paare Gehirnnerven und die 31 Paare Rückenmarks- oder Spinalnerven, von denen die hintere Wurzel des aus dem Mark austretenden Nerven sensibel, die vordere motorisch ist (Lähmung der Enden durch Cocain bzw. durch Curare).

Diesem Nervensystem, das die bewußten Vorgänge zu leiten hat, steht das sogenannte vegetative zur Seite, das man auch als autonomes, sympathisches, viscerales, organisches oder ganglionäres bezeichnet. Vegetativ will wohl sagen, daß es jene Funktionen zu leiten und zu überwachen hat, die der Ernährung und dem Wachstum, entsprechend der Pflanzenvegetation, dienen. Autonom wird es genannt, weil es wenigstens scheinbar selbständig, ohne Beeinflussung durch das cerebro-spinale System arbeitet. Der Ausdruck sympathisches System war früher der gebräuchlichste. Er sollte andeuten, daß es ein unwillkürliches Mitempfinden bedingt, unwillkürliche Tätigkeiten der von ihm regierten Organe hervorruft, insbesondere wenn Reize das Zentralnervensystem erregen. Als visceral ist es zu bezeichnen, weil es vornehmlich die Eingeweide beherrscht, als organisch aus dem gleichen Grunde, weil es die einzelnen Organe, nicht das Individuum als Ganzes überwacht. Schließlich hat man es auch als ganglionär bezeichnet, weil die Fasern zum Unterschiede von den an die Peripherie gehenden Nerven des cerebro-spinalen Systems in ihrem Verlaufe vom zentralen Ursprung zum Erfolgsorgan mindestens ein Ganglion, meist aber mehrere, durchlaufen. Man hat auch eine morphologische Unterscheidung zwischen

1) Nach E. Engelhart, Klin. Wochenschr. 1931, S. 26 u. 215, entsteht auch bei Reizung des Oculomotorius ein Vagusstoff, der sich im Kammerwasser (Kaninchen) durch die Wirkung auf das Krötenherz nachweisen läßt.

animalischen und vegetativen Fasern aufstellen wollen (Gaskell). Eine solche besteht aber nicht und es gelingt keineswegs anatomisch, etwa durch Färbemethoden unter dem Mikroskop, die Nerven auf das System, dem sie angehören, hin zu unterscheiden.

Dem vegetativen System fällt die Regulierung des Herzschlags und der Blutverteilung zu, jene der Verdauungsorgane, des Stoffwechsels, der Wärmeproduktion, der Drüsenfunktionen. Es steht entwicklungs-geschichtlich mit dem Zentralnervensystem in Beziehung, bleibt auch während des ganzen Lebens anatomisch und physiologisch mit ihm verbunden, wie neuere Erfahrungen lehren auch in dem Sinne, daß Gehirn wie Rückenmark vom Sympathikus aus beeinflußt werden¹, nicht nur wie längst bekannt, der Sympathikus vom Zentralnervensystem. Daß seelische Ereignisse die oben erwähnten Organe in Mitleidenschaft ziehen, weiß man z. B. aus den Nebenerscheinungen der Angst, des Schreckens, der Scham usw. Das Mitschwingen der vegetativen Herznerven ist die Ursache der in allen Sprachen gebräuchlichen Ausdrucksweise „gutes Herz“ für Mitgefühl, überhaupt die Bezeichnung des Herzens als des Organs des Gefühls. Angst erzeugt durch Vermittlung des Sympathikus kalten Schweiß, das Versagen der Stimme, Ohrensausen, schlotternde Knie, gebrochenen Blick, Durchfall infolge beschleunigter Darmperistaltik.

Solche Erscheinungen lassen sich nun durch Pharmaka in ganz ähnlicher Weise auslösen, vornehmlich durch die alkaloidischen, die spezifischen Pflanzenalkaloide, ganz besonders aber, wenigstens in einer Richtung, durch das Hormon der Nebenniere, das Adrenalin. Das Studium der Adrenalin-Wirkung war es vor allem, das die funktionelle Ungleichheit, ja, den funktionellen Antagonismus der Fasern des vegetativen Systems erkennen ließ (Langley).

Seither werden die Bezeichnungen sympathisch und autonom meist nicht mehr in dem früheren umfassenderen Sinne gebraucht. Man versteht jetzt unter dem Sympathikus oder dem sympathischen System nur jenen Teil des vegetativen Nervensystems, auf welches Adrenalin im Sinne der Erregung wirkt, nachdem man sich überzeugt hatte, daß Adrenalin immer im gleichen Sinne wie die Reizung jener Nerven wirkt, die man anatomisch als mit dem Grenzstrang des Sympathikus verbunden annahm. Ausnahmen sind später erst erkannt worden. Fast alle vegetativ innervierten Organe² enthalten nun aber auch Fasern, deren

1) Versuche von Orbeli, Fulton, Nakanishi, Achelis, W. R. Heß; referiert von E. Th. Brücke, Vortrag a. d. 90. Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte 1928. — Die Naturwiss. 1928. S. 923.

2) Wahrscheinlich gibt es überhaupt keine Organe, die nicht auch vegetative Fasern erhielten. Auch die willkürlichen Skelettmuskeln sind nicht nur somatisch, sondern vegetativ innerviert (J. Boeckle u. J. E. Dusser de Barenne, 1919). Nach Orbeli

Reizung die entgegengesetzte Wirkung hervorruft. Unter den Alkaloiden vermag diesen Reizungen am ähnlichsten das Pilocarpin zu wirken. Langley bezeichnete dieses durch Pilocarpin reizbare Nervensystem als das autonome im engeren Sinne, nach dem Ursprung der Fasern auch als das kranial- und sakral-autonome, während der Sympathikus im engeren Sinne auch das thorako-lumbale System genannt wurde. In neuerer Zeit bürgerte sich aber immer mehr die ebenfalls von Langley vorgeschlagene Bezeichnung parasympathisches System für das dem sympathischen (im engeren Sinne) entgegenwirkende ein.

Die anatomische Unterscheidung des vegetativen Systems vom cerebro-spinalen stimmt nun nicht mehr mit der funktionellen überein, denn der Parasympathikus, d. h. Fasern, die in ihrem funktionellen Verhalten dem dem Sympathikus antagonistischen System entsprechen, kommen auch aus dem Mittel- und Nachhirn. Solche Nervenfasern sind es, die aus dem Mittelhirn im Nervus oculomotorius verlaufen und als Ciliarnerven sowohl den Ciliarmuskel, wie den Sphincter iridis innervieren. Aus der Medulla oblongata führen dem gleichen System entsprechende Fasern, die in der Chorda tympani sekretorische Nerven für die Speicheldrüsen und gefäßerweiternde für die Mundhöhle enthalten. Der Oculomotorius ist der 3. Gehirnnerv. Auch der 7., der 9. und vor allem der 10. Gehirnnerv sind dem Parasympathikus angehörig. Der 7. oder Nervus facialis, sowie der 9. oder N. glossopharyngeus senden sekretorische und vasodilatatorische Fasern in den Trigeminus (den dreigeteilten 5. Gehirnnerv), um die Schleimhäute der Nase, des Mundes und des Rachens zu bedienen. Der Vagus oder 10. Gehirnnerv schließlich, der „vagierende“ oder umherschweifende, gelangt an die meisten Organe heran und hat wichtigste Funktionen zu versehen. Seine Herzäste sind die bremsenden Fasern der Herzbewegungen; an der Speiseröhre, am Magen und Darm regulieren sie die Bewegungen, am Magen und an der Pankreasdrüse die Sekretion, an den Bronchien die Muskulatur (verengernd).

Die überragende Bedeutung des Vagus gegenüber den vorhergenannten parasympathischen Nerven bringt es mit sich, daß man auch heute noch vielfach das parasympathische oder autonome (im engeren Sinne) Nervensystem als das vagale bezeichnet oder das Vagussystem, schlechtweg auch einfach vom Vagus spricht. Parasympathische Fasern entspringen aber auch im Sakralteil des Rückenmarks. So reicht die Macht des Vagus, der also dem sogenannten kranialbulbären (Gehirn-Medulla-) Teil des Parasympathikus angehört, im Darm nur bis zum

bedingt Reizung des Sympathikus eine Verzögerung der Ermüdung und erhöhten Tonus. Damit hängt wahrscheinlich zusammen die außergewöhnliche Kraftentfaltung während Aufregungszuständen und unter Cocain-Einfluß.

Colon transversum.¹ Den absteigenden Teil des Dickdarms, das Rektum, Anus, die Blase und die Genitalorgane versorgt der Beckennerv oder N. pelvici.

Auch am Sympathikus im engeren Sinne sind verschiedene Teile zu unterscheiden. So der das Rückenmark zu beiden Seiten begleitende Grenzstrang mit seinen 20—25 Paaren von Ganglien, die untereinander, aber auch durch Verbindungsäste mit dem Rückenmark verbunden sind. Dann die peripheren Fasern, die von diesen Ganglien ausgehen, weitere Ganglien durchlaufen, mit den peripheren Nerven des Cerebrospinal-Systems sich oft in unentwirrbarer Weise vermischen, auch Geflechte bilden, wie die autonomen Zentren des Herzens, des Darms usw. Pharmakologisch interessant ist vor allem auch der Auerbachsche Plexus zwischen der Längs- und Ringmuskulatur des Darms, der Meißnersche Plexus unter der Darmschleimhaut. Die beiden Paare der großen und kleinen Eingeweidenerven (Splanchnici) versorgen den Unterleib mit sympathischen Fasern. Sie kommen von den 6 untern Brustganglien des Grenzstrangs. Durch Vereinigung mit Vagusfasern und verschiedenen Ganglien entsteht das „Sonnengeflecht“, der Solarplexus. Diese Nerven-geflechte bedingen die Automatie und rhythmischen Bewegungen der ausgeschnittenen, überlebenden Organe, Herz, Gefäße, Uterus, Darm usw. Diese Unabhängigkeit der Nerven-geflechte macht ihre Zuordnung zu einem System schwierig. Langley hat den Auerbachschen Plexus daher auch als besonderes „Eingeweidesystem“ (Entericsystem) bezeichnet. Diese Geflechte stehen aber sowohl mit dem Zentralnervensystem, wie mit Fasern des sympathischen und parasympathischen in Verbindung. Die Beeinflussung des Darms insbesondere durch Pharmaka wie Atropin ist deshalb recht schwierig analysierbar (s. S. 60 und 299).

Der antagonistische Einfluß der Alkaloide auf die beiden Teile des vegetativen Nervensystems kommt entweder dadurch zustande, daß das gleiche Organ von dem einen Pharmakon gereizt, vom andern gelähmt wird, oder aber, daß das betreffende Organ entgegengesetzt eingestellte Muskelgruppen aufweist. Wie schon bemerkt, läßt sich dieser Antagonismus am besten am Auge, bzw. an der Pupille demonstrieren, da hier der Erfolg auch leicht äußerlich erkennbar ist. Er läßt sich an der Iris aber auch deshalb gut darstellen, weil sie ein markantes Beispiel der doppelten Muskelversorgung bildet.

Die Iris wird erweitert und verengt durch das Zusammenspiel des ringförmigen und des radiär angeordneten Muskels, die sie bilden (Sphincter iridis und Musculus dilatator iridis). Der Sphinkter oder Ringmuskel wird nun vom Oculomotorius versorgt, den wir als dem

1) Die Trennung bildet der Keithsche Ring, etwa im ersten Drittel des Transversums.

parasympathischen System zugehörig kennen gelernt haben, der radiäre Muskel vom Sympathikus. Reizung des Sphinkters bewirkt wie bei allen Ringmuskeln eine Zusammenziehung, also eine Schließung der Pupille. Es werden also alle Alkaloide, die den Parasympathikus reizen, eine Verkleinerung der Pupille (Miosis) erzeugen. Als typischen Repräsentanten dieser Gruppe haben wir schon das Pilocarpin genannt. Dem Pilocarpin schließen sich an das Physostigmin, das Arecolin, das Muscarin, Cholin und Acetylcholin. Außerdem wohl noch andere Basen; aber es sollen immer nur die bemerkenswertesten genannt werden, da selbst bei diesen nicht ohne weiteres sicher ist, ob die erwartete Reaktion am Erfolgsorgan eintritt. Ein gutes Beispiel dafür gibt uns das eben wieder angedeutete Verhalten des Atropins am Darm. Das Atropin ist der Repräsentant jener 2. Gruppe von Systemgiften (wie man jene Alkaloide nennt, die auf das sympathische oder parasympathische System in einheitlicher Weise reagieren), die nämlich den Parasympathikus lähmen. Die Lähmung des Oculomotorius-Astes, der den Sphinkter der Pupille versorgt, wird also Erweiterung derselben, d. h. Mydriasis bedingen. Diese Erscheinung, daß Atropin, bzw. die Alkaloide der „Bella donna“¹ die Pupille erweitern, gehört zu den bekanntesten der Pharmakologie. Da die Bezeichnung Bella donna, „schöne Frau“, leicht an die Vergrößerung der Pupille, die die Frauen interessant macht, erinnert, läßt sich von hier aus am leichtesten dem Gedächtnis zu Hilfe kommen, wenn die Grundwirkungen der Systemgifte unklar geworden sind. Man merke sich ferner, daß diese Pupillenvergrößerung mit der Versorgung durch einen Gehirnnerv zusammenhängt, was sich mnemotechnisch wohl am besten erreichen läßt, wenn man sich an den 2. Namen der Pflanze „Tollkirsche“ erinnert, was an die Beeinflussung des Gehirns mahnt; Gehirnnerv läßt aber an den Parasympathikus, an dessen kranialen Ursprung zurückdenken.

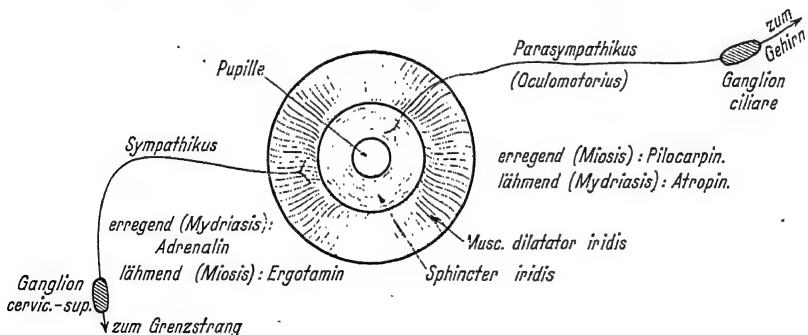
Die parasympathischen Systemgifte haben nun auch ausgesprochene Wirkungen auf die Motorik des Darms. Pilocarpin, Physostigmin, Arecolin, die Cholin derivative verstärken die Darmperistaltik und dienen zum Teil in der Human- zum Teil in der Veterinärmedizin als Darmtonika oder als meist parenteral angewandte Abführmittel. Vom Atropin wäre also die antagonistische Wirkung der Darmlähmung oder der obstipierenden Wirkung anzunehmen, um so mehr als Atropin tatsächlich im allgemeinen den Alkaloiden der Pilocarpin-Gruppe entgegengesetzt wirkt, während das Umgekehrte nicht gilt und Pilocarpin die Wirkungen des Atropins nicht aufhebt. Atropin wirkt nun aber sehr ungleich auf den Darm und kann sowohl hemmende als auch fördernde Effekte entfalten. In diesem Beispiel ersieht man noch die Ursache, weil man noch andere

1) Die Hauptvertreter der parasympathisch hemmenden Alkaloide sind neben Atropin Hyoscyamin und Scopolamin.

bekannte Faktoren berücksichtigen kann, nämlich einmal die Beeinflussung des Auerbachschen Plexus, dann aber die Tatsache, daß der Organismus in den Cholinderivaten physiologischerweise ein dem Atropin antagonistisches Agens im Darm wirksam werden läßt. In andern Fällen sind die Ursachen weniger klar, weshalb es heute eine Streitfrage ist, ob man am Grundgedanken der doppelten, antagonistischen Innervierung der Organe und der strengen Einstellung gewisser Pharmaka festhalten und die verschiedenen Unregelmäßigkeiten mit dem Einfluß weiterer Faktoren erklären soll; oder aber, ob man nicht die Lehre vom Sympathikus-Parasympathikus lockern und als eine weniger streng zu nehmende Hilfhypothese nehmen soll.

Am Auge sehen wir nun auch das zweite Paar der alkaloidischen Systemgifte regulär wirken. Ja, es hat die Auffindung der Systemwirkung des Ergotamins zunächst viel dazu beigetragen, die Theorie des vegetativen Systems im Sinne Langleys¹ zu unterstützen.

Der Musculus dilatator iridis, dessen Reizung die radial gestellten Muskelfasern zur Kontraktion bringt und damit die Pupille erweitern läßt, wird durch einen sympathischen Nerv versorgt, und zwar durch den vom Ganglion cerv. sup. kommenden Zweig. Es erzeugen daher die den Sympathikus reizenden Stoffe Mydriasis. Als Typus derselben gilt das Adrenalin, das zugleich das ausgesprochenste Systemgift darstellt und überhaupt den Begriff des Systemgifts und die neuere Theorie des vegetativen Nervensystems erst entstehen ließ. Dem Adrenalin entsprechen dann mehr oder weniger regelgetreu vor allem die ähnlich konstituierten Basen, wie die Ephedrine², das Tyramin, von synthetischen Basen das pharmakologisch sehr oft untersuchte β -Tetrahydronaphthylamin, in der mydriatischen Wirkung auf das Auge z. B. auch das Cocain.



1) I. M. Langley, Journ. of Physiol. **23**. 240 (1898). — **27**. 237 (1901). — **43**. 173 (1911). — Ergebn. d. Physiol. **2**. 803 (1903). — The autonomic nervous system. Cambridge 1921.

2) Das unterschiedliche Verhalten des Ephedrins spricht sich auch darin aus, daß seine Wirkung durch Ergotamin weit weniger unterdrückbar ist als jene des Adrenalins.

Die Lähmung des Dilators der Iris muß nun wieder zur Verkleinerung der Pupille führen. Man hat aber lange keinen typischen Vertreter dieser Reihe anzugeben vermocht, obwohl der Pharmakologe Dale schon 1906 die sympathikushemmende Wirkung des Secaleextrakts und des Ergotoxins ausführlich beschrieb. Erst die Isolierung des Ergotamins und dessen Einführung in die Therapie hat allgemein erkennen lassen, daß man in den Secalealkaloiden die gesuchten Antagonisten des Adrenalins gefunden habe. Auch hier gilt übrigens, wie für das Paar Pilocarpin-Atropin, daß der Antagonismus nicht reziprok ist, da wohl Ergotamin das Adrenalin hemmt, nicht aber umgekehrt Adrenalin die Wirkungen des Ergotamins.

Zur pharmakologischen Gruppe der Secale-Alkaloide, aber mit weniger ausgesprochener Spezifität der sympathischen Lähmung gehören auch die Yohimbine und in gewissem Sinne auch das Chinin.

Diese Lehre von den Systemgiften hat deshalb wohl viel Anklang gefunden, weil sie in das Wirrsal der möglichen Effekte Ordnung bringt und damit das Gedächtnis für das Studium der Pharmakologie entlastet. Man kann also manche Wirkung, ohne Erinnerung an die diesbezüglichen experimentell festgestellten Resultate mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit voraussagen. Adrenalin z. B. wird nach dieser Theorie den peristaltikanregenden Reizstoffen der Pilocarpingruppe entgegenwirken und die Darmbewegungen hemmen. Dies ist auch tatsächlich der Fall, obwohl man aus andern Gründen eher eine fördernde Wirkung angenommen hatte und Adrenalin in diesem Sinne bei postoperativer Darmatonie verwenden wollte und auch verwendete. Adrenalin wirkt beim Menschen wie beim Kaninchen kontrahierend auf den Uterus, also ähnlich wie Hypophysenhinterlappenpräparate. Es hat auch manche andere Wirkung mit diesen Extrakten gemein, so die antiasthmatische, die Wirkung auf den Kreislauf, die Gefäße. Der Angriffspunkt ist aber ein anderer, da die Hypophysenpräparate nicht über den Sympathikus, sondern direkt auf die Muskulatur wirken. Dort also, wo die Reizung des Sympathikus nicht fördernd, sondern hemmend wirkt, wie am Darm, wird die Wirkung jener der Hypophysenpräparate entgegengesetzt sein müssen.

Das sieht man gerade auch am Uterus, der, gleichgültig welches Versuchstier des Laboratoriums gewählt wird, von Hinterlappenpräparaten kontrahiert wird, während Adrenalin schon beim Meerschweinchen (auch bei Hund und Katze) versagt, weil hier offenbar keine sympathischen Fasern fördernde Funktionen üben. Über die Innervation des Uterus weiß man überhaupt wenig Sicheres, da die anatomischen Verhältnisse sehr kompliziert sind und von Tierart zu Tierart wechseln. Wahrscheinlich erhält der Uterus parasympathische Fasern vom Pelvicus, sympathische vom N. hypogastricus, der hauptsächlich vom Lumbalteil des Grenzstrangs kommt und das Ganglion mesentericum inferius durchzieht.

Man könnte natürlich noch manches Beispiel nennen, das die Brauchbarkeit der Theorie der Systemgifte aufzeigt. Bei der Beschreibung der Pharmakologie der einzelnen Alkaloide ist einzelnes besprochen worden. Es wäre naheliegend, diese Theorie etwa mit der Ionenlehre zu vergleichen, da man auch dort an die Stelle vieler Tatsachen, die früher gemerkt werden mußten, die Eigenschaften der begrenzten Zahl der Ionen setzen konnte. Der Vergleich scheitert aber an dem Umstand, daß die unbegrenzte Zahl der Pharmaka sich nicht mit der Zahl der praktisch allein bemerkenswerten Ionen vergleichen läßt, die Pharmaka in der Mehrzahl sich dem System der vegetativen Gifte nicht einfügen lassen, die Kontrahenten überdies nicht wie bei den Ionen gleichwertig sind, insofern man es bei der Wirkung der Systemgifte immer mit der lebenden Substanz, damit einer außerordentlich komplizierten und veränderlichen Materie zu tun hat. Es ist ferner daran zu erinnern, daß selbst die hier als typischsten Beispiele der Systemwirkung genannten Alkaloide ihre Spezifität gegenüber dem vegetativen System leicht zu verlieren vermögen, wenigstens in gewissen Funktionen. Es ist dies S. 691 anlässlich der Besprechung des Verlustes der Adrenalin-hemmenden Wirkung der Secale-Präparate schon dargestellt worden, wobei auch daran erinnert wurde, daß das typisch vaguslähmende Atropin durch leichte chemische Veränderungen die mydriatische Wirkung verlieren kann.

Ein weiteres Hindernis der Schematisierung der vegetativen Reaktionen bildet die individuelle Verschiedenheit der Einstellung gegenüber den Pharmaka, die insbesondere beim Menschen sehr groß sein kann. Ein auffallendes Beispiel bieten die Basedow-Kranken, bei denen die Hauptsymptome Exophthalmus, Tachycardie und erhöhter Grundstoffwechsel eine Übererregung des Sympathikus verraten. Der Organismus verfügt eben auch über sympathisch erregende (sympathikotrope, sympathikomimetische) Eigenpharmaka in den Hormonen Adrenalin, Thyroxin, und hier beim Basedow ist es tatsächlich in der Regel die Überfunktion der Schilddrüse, die die Symptome der sogenannten Sympathikotonie verursacht. Aber selbst bei diesem auffallendsten und scheinbar eindeutigsten Syndrom liegen die Verhältnisse oft recht kompliziert und unübersichtlich. Eigentümlicherweise ist beim Basedow die Zufuhr von Thyroxin nicht immer kontraindiziert und Ergotamin kann die Symptome verschlechtern, statt zu verbessern. Unsicher bleibt es, ob dabei die verschiedenen anderen Wirkungen des Secalealkaloids die Überhand gewinnen, oder ob die sympathikushemmende Wirkung selbst nicht am Platze ist, da nach Eppinger und Hess, v. Noorden, Pottenger, Sainton beim Basedow auch parasymphathikotonische

Symptome auftreten können.¹ Nach Asher und Flack² besteht die Möglichkeit, daß die vegetativen Störungen beim Basedow nicht Folgen der Schilddrüsenerkrankung sind, vielmehr daß sie die Schilddrüsenerkrankungen durch eine noch unbekannte Grundkrankheit verursachen. Falls nun diese eine Kontraindikation für sympathikushemmende Mittel darstellt, wäre deren Unverträglichkeit in manchen Fällen erklärbar. Interessant ist ferner ein ebenfalls von Asher (mit Scheinfinkel)³ angegebener Hinweis, wonach unter Umständen eine direkte Umkehrung der Wirkung der vegetativen Systemgifte möglich ist und Atropin vagusfördernd, Ergotamin sympathikusfördernd wird. Die genannten Autoren sahen diese Umstimmung am Froschherzen nach Zuführung von Cholaten und andern kapillaraktiven Stoffen und gewissen Chininderivaten. Da cholsaure Salze ebenfalls körpereigene Produkte darstellen, so kann man auch die Vermutung aussprechen, daß unter Umständen der Organismus von sich aus die Mittel besitzt, um eine Systemwirkung zu ändern.

Pathologische Umstimmungen des vegetativen Systems hat man schon früher beschrieben. So sprach O. Rosenbach (1879) dort von der „Vagusneurose“, wo Luftmangel, Herz- und Magenbeschwerden bestanden, eine Bezeichnung, die als hysterische Vagusneurose 1891 von v. Noorden, als chronische Vagusneurose 1908 von Zuelzer aufgenommen wurde. In grundlegenden Arbeiten haben dann Eppinger und Hess⁴ die Begriffe der Vagotonie und der Sympathikotonie geschaffen, die sich außerordentlich fruchtbar erwiesen. In neuester Zeit sucht man diese Krankheitsbilder, ebenso wie die Lehre von den Systemgiften weniger streng zu nehmen, ohne zu verneinen, daß sie für die Ordnung und Erweiterung der Kenntnisse über die Funktionen des vegetativen Systems von fundamentaler Bedeutung gewesen seien.

Die Vagotonie besteht entweder in einer starken Erregbarkeit des parasympathischen Systems oder in einem erhöhten Tonus desselben. Normalerweise entwickelt sich das menschliche Individuum von einem im Kindesalter mehr im parasympathischen System erregbaren Zustand, über das Gleichgewicht der vegetativen Erregbarkeit in mittleren Lebensjahren, zur Sympathikotonie des Alters. Die verschiedene Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems je nach dem Alter mag also einer

1) Siehe W. Brack, *Klin. Wochenschr.* **1925**, S. 1109. — **1929**, S. 1652. — **1930**, S. 1534. — In einer weiteren Arbeit bemerkt Brack, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **132**, 277 (1928), daß Ergotamin, Yohimbin und Pilocarpin in pathologischen Zuständen, hauptsächlich dort angreifen, wo abnormale Funktionen bestehen.

2) L. Asher u. Flack, *Zeitschr. f. Biol.* **55**, 83 (1910).

3) L. Asher u. Scheinfinkel, *Klin. Wochenschr.* **1927**, S. 23. — *Biochem. Zeitschr.* **186**, 87 (1927).

4) H. Eppinger und L. Hess, *Zeitschr. f. klin. Med.* **67**, 345 — **68**, 205, 231 (1909). — Die Vagotonie. Berlin 1910.

der Gründe sein, die es nicht angezeigt erscheinen lassen, Medikamente nur nach dem Gewichte der Patienten zu dosieren.

Eppinger und Hess hatten einen als „Autonomin“ bezeichneten hypothetischen Stoff angenommen, der als Antagonist des Adrenalins die Erscheinungen der Vagotonie herbeiführen könnte. Vagotonie herrscht beim Versagen der Nebennierentätigkeit, wie bei der Addisonschen Krankheit, die aber selten ist und für die verbreiteten Fälle der Vagotonie nicht als Ursache in Betracht kommen kann. Ein ausgesprochenes Eigenpharmakon von der Art des postulierten Autonomins besitzt der Organismus wohl nicht, dagegen sind doch gewisse Hormone im ähnlichen Sinne, also als Erreger des autonomen oder parasympathischen Systems tätig. So ist das Insulin in mancher Hinsicht dem Adrenalin antagonistisch, und die Cholinesterivate (Acetylcholin) sind positiv vagotrope Stoffe von allgemeinsten Verbreitung im Organismus. Wir haben gesehen, daß neuerdings eine ganze Reihe blutdrucksenkender Geweshormone beschrieben wurden, die zumindest der Acetylcholinwirkung ähnliche Effekte zeigen. Vagusstoffe, das heißt ja eigentlich so viel wie Automine, sind jetzt verschiedentlich als Produkte der Muskeltätigkeit parasympathisch innervierter Organe angegeben worden.¹ Aber man kennt noch keine Drüse, die als besondere Produktionsstätte dieses Hormons Automin gelten könnte. Wahrscheinlich hat dies seine besondere Bedeutung, die durch die chemische Natur dieses Vagusstoffes verständlich werden kann. Wenn der Vagusstoff nämlich Acetylcholin ist, dann bedient sich der Organismus wohl deshalb eines so leicht seiner Wirkung durch Hydrolyse fast völlig beraubbaren Stoffes, weil die Ausbreitung eines solchen „Lokalhormons“ auf dem Blutwege zu andern Organen unerwünscht ist.²

Von einem „Automin“ müßte man etwa das fordern, was das Adrenalin als Sympathikus-Stoff leistet. Die parasympathikomimetischen Alkaloide sind von diesen physiologischen Leistungen durch die Ungleichmäßigkeit der Wirkungen verschieden. So hat z. B. das Pilocarpin eine verhältnismäßig zu geringe Herzwirkung, dagegen zu starke Wirkung auf die Drüsensekretion, während Muscarin leicht Herzstillstand hervorruft. Physostigmin wieder erhöht zu stark die Reaktionsbereitschaft

1) Siehe auch H. H. Dale u. J. H. Gaddum, Journ. of Physiol. 70. 109 (1930), die Acetylcholinbildung bei Reizung parasympathischer Nerven auch im willkürlich bewegten Muskel annehmen. Die Hypothese der Bildung dieses Stoffes im autonom innervierten, bewegten Herz- und Augenmuskel wurde früher schon erwähnt. Bemerkenswert ist auch, daß die Innervation der Drüsen, die vegetativ wirkende Hormone ausbilden, mit der Art dieser Wirkung übereinstimmt. Wenigstens ist die Adrenalinbildung in der Nebenniere vom Sympathikus abhängig, während der Vagus fördernde, wahrscheinlich auch hemmende Fasern in die insulinbildenden Langerhansschen Inseln des Pankreas sendet.

2) E. Th. Brücke, Die Naturwissensch. 1928, S. 928.

des Vagus, so daß folgende, auch schwache Vagusreize Herzstillstand durch Übererregung des hemmenden Herzvagus hervorrufen können.

Während sonst die Anatomie die Grundlage für die physiologische Forschung bildet, ist es auf dem Gebiete der Physiologie des Nervensystems vielfach umgekehrt gewesen, insofern auf die Zugehörigkeit der Nerven zu den verschiedenen Systemen erst auf Grund ihrer Beeinflussung durch Pharmaka geschlossen wurde. Sehr interessante Beobachtungen und Darlegungen über den Aufbau des vegetativen Nervensystems verdankt man Stöhr.¹ In den alten morphologischen Sympathikus-Begriff kann man z. B. die im Rückenmark und Zwischenhirn gelegenen Zentren gar nicht einordnen. Aus physiologischen Gründen aber werden sie als zentrale Teile des „Sympathikus“ genannt. Der Parasympathikus wurde überhaupt zu einem physiologischen Begriff. Nach Stöhr muß man schon deshalb zwischen dem anatomischen und dem physiologischen Sympathikus-Begriff unterscheiden, weil die Physiologen (E. Schilf) nur efferente Fasern im Sympathikus gelten lassen, also solche, die an die Peripherie hinausführen, an die glatten Muskeln, das Herz und die Drüsen. Die Anatomen aber kennen auch afferente Fasern, denn sie zählen zum Sympathikus auch die sensiblen Nervenenden, die also Reize zum Zentrum tragen, wie sie im Herzen, im Pankreas, im Mesenterium, in der Harnblase nachzuweisen sind. Die morphologischen Untersuchungen Stöhrs haben auch die Lehre Langleys von den Unterbrechungsstellen der vegetativen Fasern (Synapsen) in gewissen Ganglien, die sich auf die Nicotin-Reaktion (s. S. 348) stützte, ins Wanken gebracht.

Eine Unstimmigkeit zwischen Morphologie und Pharmakologie zeigt sich bei den Schweißdrüsen, an denen man zwar eine sympathische Innervation annimmt, die aber durch Adrenalin nicht beeinflußt werden, während Atropin ausgesprochen hemmt und Pilocarpin starke Sekretion verursacht. Funktionell wären die Schweißdrüsen somit als parasympathisch innerviert zu betrachten. Eigentümlicherweise hat sich aber in klinischen Versuchen das parasympathisch reizende Acetylcholin wenigstens bei vorsichtiger Dosierung als Mittel zur Unterdrückung des Schweißes (Nachtschweißes) bei Tuberkulösen bewährt (Villaret und Even).

Auf weitere Unstimmigkeiten machte jüngst Rothlin², dem wir im nachstehenden folgen, in einem Vortrage aufmerksam: Die Milz wird sowohl durch Adrenalin als durch Pilocarpin und Acetylcholin kontrahiert, ebenso das Vas deferens und die Samenblase. Diese Wirkung wird aber nur durch Reizung des Sympathikus erzielt. Ebenso führt

1) Ph. Stöhr jun., Mikroskop. Anatomie d. vegetat. Nervensystems. Berlin 1928. — Klin. Wochenschr. 1927, S. 977.

2) E. Rothlin, Schweiz. med. Wochenschr. 1930, S. 1001.

Sympathikus-Reizung zur Hyperglykämie, aber nicht nur Adrenalin, sondern auch Pilocarpin hat den gleichen Erfolg. Pilocarpin und Acetylcholin führen in der Regel am Uterus zu Kontraktionen, obwohl eine parasympathische Innervation nicht gesichert erscheint. Rothlin (1921) konnte mit Adrenalin an den Koronargefäßen des Pferdes regelmäßig Kontraktionen hervorrufen, während diese Gefäße sonst als die einzigen auf Adrenalin dilatieren, da Adrenalin überall auf die sympathischen Vasokonstriktoren trifft.

Einen Gegensatz zwischen Sympathikusreizung und Adrenalinwirkung sieht man z. B. auch beim Hunde, bei welchem Adrenalin ausschließlich gefäßverengend wirkt, während die Reizung des Hals-sympathikus zuerst Rötung des Gesichts infolge Gefäßerweiterung hervorruft.

Unter Amphotropie versteht man die Eigenschaft, sowohl sympathisch wie parasympathisch zu wirken. So ist nach Rothlin Ergotamin herzhemmend nicht nur durch Lähmung der sympathischen Acceleranten, sondern auch durch Reizung des parasympathischen Vagus. Ergotamin erhöht nämlich den Erfolg der elektrischen Reizung des Herzvagus, ebenso die Wirkung des Acetylcholins, während Atropin diesen Ergotamin-Effekt verhindert. Auch am Auge hat Ergotamin amphotrope Angriffspunkte, da es nicht nur den Dilator erschaffen läßt, sondern auch den Ringmuskel erregt.

Als doppelsinnige oder bivalente Wirkung wird dagegen bezeichnet, wenn der Effekt je nach der Dosierung oder Funktionsbereitschaft ein entgegengesetzter wird. In kleinsten Dosen erzeugt z. B. Adrenalin beim Menschen und manchen Tieren Blutdrucksenkung. Atropin kann in kleinsten Dosen angewandt bei Katzen mitunter sehr starke Speichelsekretion hervorrufen, wie es sonst von seinem physiologischen Antipoden, dem Pilocarpin, bekannt ist.

Besonders komplizierte Verhältnisse schafft ferner die Funktionsumkehr infolge pharmakologischer Vorbehandlung. Als Beispiele zitiert Rothlin die blutdrucksteigernde Wirkung des Acetylcholins in größeren Dosen nach Vorbehandlung mit Belladonna. Auf ordentliche Nicotin-Dosen kann die Acetylcholin-Wirkung dann wieder auf die Blutdrucksenkung zurückgeführt werden. Ergotamin erzeugt bekanntlich die sogenannte Adrenalin-Umkehr. Durch Darreichung von Hypophysen-Hinterlappen-Extrakt kann die Adrenalin-Wirkung wieder in normale Bahnen geleitet werden. Diese letztere Erscheinung kann unter Umständen therapeutisch von Bedeutung sein.

Sehr interessante Folgerungen hat man in den letzten Jahren auch aus Beobachtungen über die Wirkung zentral lähmender Verbindungen auf das vegetative System ziehen können. Danach scheint es, daß die synthetischen stickstoffhaltigen Schlafmittel, die heute hauptsächlich be-

nutzt werden. jene der Harnstoff- und Dialkylbarbitursäure-Gruppe auf das parasympathische System erregend zu wirken vermögen. Umgekehrt ließ sich zeigen, daß ein so ausgesprochenes vegetatives Gift wie das Ergotamin das Gehirn der Säugetiere zu beeinflussen vermag. W. R. Hess¹ injizierte narkotisierten Katzen durch ein feines Bohrloch kleine Ergotamin-Mengen in den 3. Ventrikel oder in die Seitenventrikel und konnte damit einen 2—6stündigen, dem normalen Schlaf analogen Zustand herbeiführen. Da Hess parasympathisch erregende Wirkungen des Ergotamins (am Auge, siehe oben) festgestellt hatte, schloß er aus seinen Versuchen, daß der Wachzustand auch vom vegetativen System abhängt und der Schlaf mit einem Überwiegen cerebraler parasympathischer Einflüsse zusammenhänge.

Die neuere Literatur macht im Anschluß an die Ausführungen von Hess jetzt vielfach darauf aufmerksam, daß diese Einflüsse schon längst vermutet wurden und erinnert an den Ausspruch von K. Schmidt: „In der Nacht wachen die parasympathischen Nerven auf.“ Daß in der Nacht die sympathische Innervation an Intensität abnimmt, hat auch schon Eppinger² behauptet. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß die synthetischen Schlafmittel der Harnstoff- und Barbitursäure-Reihe parasympathische Erregungen als Nebenwirkungen zeigen, die sich in der Verlangsamung der Herztätigkeit, erniedrigtem Blutdruck, Temperaturabfall und Herabsetzung des Stoffwechsels dokumentieren. Umgekehrt steigert das Cocain mit seinen sympathisch reizenden Eigenschaften die psychische Aktivität. Eine parasympathische Reizwirkung könnte auch die Miosis des Schlafzustands sein, ebenso die im natürlichen Schlaf herabgesetzte Herztätigkeit und Temperatur, doch sind diese Erscheinungen vielleicht als Folgen der Muskelruhe ausreichend erklärt.

Physiko-chemische Eigenschaften und pharmakologische Wirkung

Es ist wohl kein Zufall, daß gerade die ähnlich konstituierten Schlafmittel der Harnstoff- und Barbitursäure-Gruppe auch in den weniger offenkundigen Effekten übereinstimmen. Das gilt nicht nur für die eben erwähnte vegetative Nebenwirkung, die allem Anscheine gleichgerichtet und zwar parasympathisch erregend ist, das gilt auch für die primären Angriffspunkte, die nach Pick und Molitor (s. S. 925) nicht im Großhirn, sondern im Hirnstamm liegen, von wo aus dann erst auch die Gehirnrinde in Mitleidenschaft gezogen werden soll.

Auch die Großzahl der primär an der Gehirnrinde eingreifenden Narkotika hat chemisch etwas Gemeinsames, insofern hierher die ali-

1) W. R. Hess, Schweiz. Arch. f. Neurol. 15. 2 (1924). — 16. 1 (1925).

2) H. Eppinger, L. v. Papp u. H. Schwarz, Über das Asthma cardiale 1924, S. 199. — B. K. Weber, Revue neurol. 1927, S. 853. — A. Kreindler u. E. Cohen, Compt. rend. Soc. Biol. 104. 721 (1930).

phatischen Hypnotika gehören, also die Kohlenwasserstoffe, Äther, Alkohole, Aldehyde und deren Halogenderivate. Auch für einige sympathische Reizmittel kann eine solche allgemeine Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung festgestellt werden, da die dem Adrenalin ähnlich konstituierten Alkaloide auch tatsächlich ähnlich wirken.

Für die Erklärung der pharmakologischen Wirkung ist damit aber noch wenig geleistet. In vielen Fällen ist man auf die bloße Registrierung der Tatsachen angewiesen, denn über die tieferen Ursachen der Reizbarkeit der lebenden Materie ist nichts bekannt und die reiz-erzeugenden Agentien können bei gleichem Effekt von wesentlich verschiedenem Chemismus sein.

Immerhin sind einige Regeln aufzustellen gewesen, die wenigstens verstehen lassen, warum gewisse Verbindungen pharmakologisch wirksam sind und andere nicht, und in welcher Weise sich durch Änderung der Grundkörper oder der Radikale die Wirkung ändern dürfte.

Grundlegend für die ersten Unterscheidungen sind die von Overton¹ und H. H. Meyer² aufgestellten Theorien geworden. Danach ist für die narkotische Wirkung die Lipoidlöslichkeit von ausschlaggebender Bedeutung. Vergleicht man in der Reihe homologer Stoffe, wie etwa der einwertigen, gesättigten Alkohole mit unverzweigtem Kohlenstoffgerüst die narkotische Wirkung, so findet man, daß sie mit dem Teilungskoeffizienten wächst, d. h. um so größer, je größer die Löslichkeit in Fett im Verhältnis zur Löslichkeit in Wasser ist. Die Verallgemeinerung der Regel stößt aber auf mancherlei Widersprüche. Sie gilt dort nicht mehr, wo die Wasserlöslichkeit zu klein geworden ist, obwohl gerade dort der Koeffizient außerordentlich groß wird. Sie erklärt auch nicht, warum die peripheren und vegetativen Nerven-elemente, die doch auch lipoidreich sind, von den Schlafmitteln wenig beeinflußt werden, zum Teil, wie wir eben ausgeführt haben, sogar eher gereizt werden (parasymph. Reizwirkung).

Auch kann die sogenannte „Lipoidtheorie“ nicht auf jede Art Narkose übertragen werden, z. B. nicht auf jene, die durch die Injektion von Magnesiumsalzen hervorgerufen wird. Bei den stickstoffhaltigen Mitteln bemerken wir eine Mittelstellung. Für sie gilt die Lipoidtheorie keinesfalls in jenem Sinne, wie für die „aliphatischen“ Narkotika, die Alkohole, Äther, Chloroform, Kohlenwasserstoffe usw., aber die „Lipotropie“ ist doch nicht ohne Bedeutung. Die Barbitursäure selbst ist z. B. nicht narkotisch und wird auch kein Schlafmittel, wenn am charakteristischen Kohlenstoffatom bloß die Reste des Methylalkohols erscheinen. Der Methylalkohol mit seinem hohen Sauerstoffgehalt und seiner Wasser-ähnlichkeit verrät sich hier wieder (s. S. 878) als Alkohol der Assimilation

1) E. Overton, Studien über die Narkose. 1899.

2) H. H. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42. 109 (1899).

und der mehrwertigen Reihe. Er vermag die Fettlöslichkeit der Verbindungen, ihre Hinneigung (Affinität) zum lipoiden Gewebe, also die Lipotropie, nicht genügend zu erhöhen, wie die höheren und insbesondere jene Alkohole mit verzweigter oder ungesättigter Kette, die zu starken Hypnotika führen.

Nur scheinbar liegen die Verhältnisse anders bei jenen Alkaloiden, die Ester des Methylalkohols darstellen. Die verseiften Alkaloide werden zwar unwirksam und durch Wiederveresterung mit Methylalkohol auch in ihren physiologischen Eigenschaften regeneriert. Hier handelt es sich aber um ganz andere Dinge. Die heterocyklischen, höhermolekularen Basen sind an sich infolge dieser konstitutionellen Eigenschaften in organischen Lösungsmitteln löslich, meist viel besser als in Wasser. Sie sind sozusagen ihrem Grundcharakter nach lipotrop; werden aber wasserlöslich, sobald Carboxylgruppen frei werden, sobald also die Verbindung eine Carbonsäure wird und lösliche Salze zu bilden vermag. Dann verliert die Substanz ihre Angriffsmöglichkeit auf das Nervensystem mit dem Verluste der Lipoid-Affinität; sie wird abgelenkt, verbleibt im wässerigen Milieu der Körpersäfte. Die Veresterung mit Methylalkohol, wie jeder Verschluß der Carboxylgruppe stellt die ursprüngliche Lipotropie wieder her; daher kann in diesen Fällen schon der Methylalkohol, aber eventuell auch eine Amidbildung mit Ammoniak oder Alkylaminen die Lipoidlöslichkeit bewirken.¹

Neben einer gewissen Lipotropie stehen aber die spezifischen, nicht deutbaren Beziehungen zum Nervensystem bei den Alkaloiden im Vordergrund. Von Alkaloiden wie dem Morphin wird man daher auch keine allgemeinen narkotischen Wirkungen auf jede Art von lebendem Protoplasma, tierischer oder pflanzlicher Herkunft, erwarten können. Die größere Spezifität des Morphins zeigt sich auch gegenüber den synthetischen stickstoffhaltigen Schlafmitteln, die mit jenen der Alkoholgruppe zwar nicht die allgemeine Plasmalähmung gemein haben, aber doch die Art der Beeinflussung des Zentralnervensystems, insofern erst Gehirn und Rückenmark bei den höheren Tieren in der Erregbarkeit herabgesetzt werden, zum Schluß dagegen das verlängerte Mark. Morphin dagegen setzt zunächst, noch ehe andere Hirnfunktionen gelähmt werden, die Schmerzempfindung herab und gefährdet sehr bald das Atemzentrum in der Medulla.

Mit dem Hinweis auf die ungleiche Rolle der Methylreste in alkaloidischen Estern und bei direkter Bindung mit dem Kohlenstoffgerüst der Pharmaka, haben wir bereits ein Beispiel genannt jener zweiten Gruppe von Regeln, die über die Ursachen pharmakologischer Wirkungen

1) Nach R. Hunt u. R. R. Renshaw, Journ. of Pharm. and exp. Therap. **29**. 17 (1926), sind Ester des Betains physiologisch wirksam, und zwar in der Art des Muscarins, auch des Nicotins. Auch das Betainamid ist schwach wirksam.

aufgestellt werden können. Während die Theorie von Overton und Meyer in ihrer ursprünglichen Fassung eine physikalische ist, führten die Beobachtungen über Konstitution und Wirkung zu chemischen Lehrsätzen. Diese werden aber umso eher zutreffen, je mehr man auch die Änderungen der physikalischen Eigenschaften berücksichtigt, nicht zuletzt eben auch die Änderung der Lipotropie.

Wie wir gesehen haben, ist übrigens die Lipotropie keine rein physikalische Eigenschaft, da sie ja vom Chemismus der Verbindungen abhängt, sowohl von der Art der Stammkörper, wie der Seitenketten. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Lipotropie um so deutlicher wird, je mehr die betreffende Verbindung selbst lipoidartigen Charakter trägt. So wie sich ähnliche Elemente (Metalle) eher vermengen, vermischen, gegenseitig lösen und die unähnlichen sich chemisch verbinden, so gilt dies auch für bereits verbundene Elemente. Sobald sie lipoiden Charakter besitzen lösen sie sich gegenseitig. Das Gemeinsame ist hier nicht der „aliphatische Charakter“ der Verbindungen, wie man ja am Beispiel der cyklischen Lipoide erkennen kann, sondern das Vorherrschen des Charakters der Kohlenwasserstoffe, also die Armut an Sauerstoff, an Aminstickstoff usw. Mit andern Worten, es sind jene Stoffe den Lipoiden zuzuzählen oder wenigstens in den Lösungs- und Permeabilitätsverhältnissen ihnen verwandt, die, wie sie selbst, im wesentlichen aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehen, eventuell auch Halogene enthalten, die hier dann ganz ähnlich wie Kohlenwasserstoffreste fungieren. Wie man erkennen kann, sind ja auch alle gebräuchlichen Fettlösungsmittel in der angegebenen Art zusammengesetzt und selbst narkotische Gifte.

Ist die Lipotropie einer Pharmakons also von seiner chemischen Natur abhängig, so muß doch weiter für die ursächlichen Bedingungen der Wirkung auch an Faktoren gedacht werden, die mit seinem Chemismus in keinen einfachen Zusammenhang gebracht werden können. In neuerer Zeit ist sogar recht viel experimentiert und veröffentlicht worden über Verhinderung oder Begünstigung des Eindringens der Pharmaka, nicht zuletzt auch der Alkaloide, in die Zellen überhaupt, durch Hinzubringung anderer Stoffe. Mit der Theorie von Overton und Meyer stehen solche Bestrebungen insofern im Zusammenhang, als man das Eindringen der lipotropen Stoffe in die Zellen mit einer lipoiden Plasmahaut, die die Zellen umkleidet und die für Aufnahme oder Abweisung entscheiden soll, zu erklären suchte.

Wiederholt ist die Verbesserung der Resorption im Darmkanal durch Zusatz von Saponinen, gallensauren Salzen, Natriumoleinat¹ usw. beschrieben worden. Es handelt sich dabei, wie insbesondere von J. Traube gezeigt

1) Verminderung der Toxizität von Alkaloiden durch Seifenlösungen^s. L. Velluz, Compt. rend. Soc. Biol. 105. 634 (1930). — „Cryptoalkaloide“. — s. a. M. Renaud, La Presse Médic. 1930, S. 1634.

wurde, um oberflächenaktive Stoffe, die das Durchtreten sonst schwer permeierender Stoffe erleichtern. Auch Drogenauszüge, insbesondere solche aus Blättern¹, erleichtern auf diese Weise die Resorption, womit gewisse Vorteile der galenischen Zubereitungen gegenüber den isolierten Wirkungsstoffen erklärt werden.

Für die Beurteilung der Wirkung von Alkaloiden hat man sich wiederholt schon der von J. Traube ausgearbeiteten stalagmometrischen Methode der Bestimmung der Oberflächenspannung bedient. Das Stalagmometer ist ein Tropfapparat, der die Anzahl der Tropfen eines bestimmten Volumens im Vergleich mit Wasser zu zählen gestattet. Die Tropfenvolumina zweier Flüssigkeiten verhalten sich so wie die Steighöhen in kapillaren Röhren. Das Verhältnis der Tropfenzahlen ist also umgekehrt dem Verhältnis der relativen Steighöhen.

Das osmotische Verhalten gelöster Stoffe hängt nun nach Traube² in erster Linie von der Oberflächenspannung ab. Je mehr ein Stoff die Oberflächenspannung des Wassers vermindert, um so leichter diosmiert er durch Membranen. Von dieser Schnelligkeit hängt aber die Wirkung z. B. von narkotischen Stoffen ab, da bei zu langsamer Resorption oder zu langsamem Eindringen in die Zellen des Erfolgsorgans die Konzentration herabgesetzt wird, weil ja gleichzeitig auch Ausscheidung oder Abbau erfolgt, so daß eventuell die für die Reaktion nötige Schwelle überhaupt nicht erreicht wird.

„Danach wird es verständlich, daß die anästhesierende Kraft verschiedener Anästhetika meist einfach den Oberflächenspannungen der wässerigen Lösung parallel geht und daß beispielsweise in der Cocain-Reihe (Ecgonin, Novocain, Eucain, Cocain usw.) die anästhesierende Wirkung der Alkaloide zunimmt, je mehr das betreffende Alkaloid die Oberflächenspannung des Wassers vermindert, je kapillaraktiver das betreffende Alkaloid ist. Man kann nun ferner die Kapillaraktivität gelöster Stoffe vielfach steigern durch Zusatz anderer Stoffe, so beispielsweise zahlreicher Alkaloidsalze (Chinin, Cocain, Atropin usw.), durch Zusatz minimaler Mengen Alkalien (Natriumcarbonat usw.) und in diesen Fällen zeigt sich, daß stets die Steigerung der pharmakologischen und toxischen Wirksamkeit parallel geht der Verminderung der Oberflächenspannung, beispielsweise der Alkaloidlösung durch den Alkalizusatz, so daß eine einfache stalagmometrische Untersuchung ausreicht, um festzustellen, ob und in welchem Maße die Wirksamkeit eines Alkaloids usw. durch derartige Zusätze gesteigert wird.“ (J. Traube.)

1) J. Traube, Münchn. med. Wochenschr. 1930, S. 2138.

2) J. Traube, Ber. d. d. chem. Ges. 17. 2294 (1884). — In Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. V. 1357 (1912) und Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. III. A. S. 869 (1928). — J. Traube u. R. Somogyi, Intern. Zeitschr. f. physik. Biol. 3. 60 (1916).

Berczeller und Seiner¹ haben diesen Einfluß der Alkalien auf Alkaloidsalzlösungen näher studiert. Sie fanden, daß bei den als „Giften“ bekannten Alkaloiden die Erniedrigung der Oberflächenspannung in sehr verdünnten Lösungen ungefähr gleich groß ist. Die Erhöhung der Giftigkeit der Alkaloidsalzlösungen auf Zusatz von Basen war auch schon Overton bekannt. Die oberflächenaktiven Stoffe sind übrigens mit den lipotropen zusammenzustellen, denn es sind wieder die an Sauerstoff und Aminogruppen armen Äther, Ester, Alkohole, Aldehyde, Ketone und Fettsäuren, die die Oberflächenspannung erheblich herabsetzen, während die Zucker, Harnstoff, Glycerin, Glykokoll, Salze, starke Säuren und Basen sie nur wenig erhöhen oder erniedrigen.

Eine erhöhte Wirksamkeit eines Alkaloids nach Zusatz von Lauge hat v. Frey² an Froschmuskeln mit Veratrin nachgewiesen. Diese Beobachtungen stehen nicht im Gegensatz zu unserer früheren Angabe, wonach die Alkaloide in Form der leichter löslichen Salze schneller und daher auch intensiver wirken können als in freier Form. Bei der Resorption vom Darm aus wird die Ausscheidung der freien Base, sofern sie im alkalischen Medium unlöslich ist, ohnehin erfolgen müssen. Berczeller und Csaki³ konnten zeigen, daß nach Zusatz von Laugen die Oberflächenspannungs-Erniedrigung der Alkaloidsalze nach einiger Zeit verschwindet. Sie fanden darin eine Bestätigung der alten Regel, daß man Alkaloidsalze nicht mit Basen verordnen soll. Dies hängt damit zusammen, daß sich die Alkaloide allmählich, und zwar zunächst in kolloidaler Form ausscheiden. Nur die kleinen, kolloidgelösten Anteile erniedrigen noch die Oberflächenspannung.

Konstitution und Wirkung

Man hat einige Zeit große Hoffnungen auf die Vorhersage pharmakologischer und therapeutischer Effekte auf Grund der Einsicht in die gesetzmäßige Änderung derselben mit der systematischen Änderung des Chemismus gehegt. Eine ansehnliche Literatur⁴ hat sich mit dem Problem beschäftigt; sie zeigt aber, daß doch allzuviel Ausnahmen die Regeln durchkreuzen. Man findet daher in der Literatur alle Schat-

1) L. Berczeller u. M. Seiner, *Biochem. Zeitschr.* **84**, 80 (1917).

2) v. Frey, *Sitzungsber. d. phys.-med. Ges. Würzburg* **1912**, S. 48.

3) L. Berczeller u. L. Csaki, *Biochem. Zeitschr.* **53**, 238 (1913).

4) S. Fränkel, *Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung*. 6. Aufl. Berlin 1927. — A. Oswald, *Chemische Konstitution und pharmakol. Wirkung, ihre Beziehungen zueinander bei den Kohlenstoffverbindungen*. Berlin 1924. — L. Hugounenq u. G. Florence, *Principes de Pharmacodynamie*. Paris 1928. — L. Spiegel, *Heilmittel und Gifte im Lichte der Chemie*. 1923. — Sehr zahlreiche Spezialuntersuchungen, darunter z. B. H. A. D. Jowett u. F. L. Pyman, *Vorträge am 7. (London 1909) und 8. (New York 1912) intern. Kongreß f. angew. Chemie*.

tierungen von optimistischen bis zu völlig resignierenden Ansichten. So bemerkt H. H. Meyer¹ in einem Rückblick auf die Leistungen der Pharmakologie während des letzten halben Jahrhunderts, nachdem einige erfolgreiche Anfänge auf dem Gebiete der Ammoniumbasen, der Fieber-, Schlaf- und Betäubungsmittel gewürdigt werden: „Noch weit mehr freilich sind hier rein gedanklich vielfach Regeln aufgestellt worden, deren Gültigkeit sich aber nur zum geringsten Teil bewährt hat. Und der widersprechende Inhalt der Werke, die sich damit befassen, lehrt, daß hier noch fast alles zu tun ist.“

Bei den einzelnen Alkaloiden ist schon einiges über die Änderung der Wirkung mit jener der Konstitution gesagt worden, so insbesondere soweit es optische und andere Isomere anbelangt. Zu weit konnten wir nicht gehen, da es nicht im Plane dieses Werkes lag, künstlichen alkaloidartigen Stoffen näherer Interesse zu widmen. Im folgenden tragen wir nur einiges nach, was sich im allgemeinen über die pharmakologische Rolle der einzelnen chemischen Gruppen und ihrer Umbildung sagen läßt.

Die Grundwirkung des Ammoniaks, die Krämpferregung, wird durch den Eintritt von Alkylen abgeschwächt. Sie bringen offenbar durch den lipotropen Einfluß die hypnotische Komponente. Von sehr großer Bedeutung für den Arzneischatz wurde die entgegengesetzte Erfahrung, daß nämlich die Einführung eines Ammoniak- oder Aminrestes in Schlafmittel eine erregende Komponente herbeischafft. Dies war eine der ersten bewußten Anwendungen chemisch-konstitutiven Denkens zur künstlichen Herstellung verbesserter Arzneimittel. Es war das Verdienst O. Schmiedebergs auf Grund solcher Kalkulationen das erste stickstoffhaltige² Schlafmittel im Urethan (1885) gefunden zu haben. Damit war den modernen Schlafmitteln, die überhaupt erst diesen Namen verdienten, der Weg geebnet. Erst die durch die stickstoffhaltige Komponente bedingte Schonung des Atemzentrums, die relative Erregung oder verminderte Lähmung der lebenswichtigen Zentren der Medulla, ließ dem Ideal eines Schlafmittels immer näher kommen.

Die weitergehende Alkylierung der Amine und Alkaloide am Stickstoff führt endlich zu den quaternären Ammoniumbasen, von denen wir seit Crum Brown und Fraser³ wissen, daß sie die Endigungen motorischer Nerven lähmen (Curare-Wirkung). Es ist also eine Eigenschaft des fünfwertigen Stickstoffs. Diese quaternären Basen sind stärker basisch, als die tertiären. Damit allein kann aber das Auftreten dieser

1) H. H. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 50. 1701 (1924).

2) Stickstoffhaltig, aber einer wesentlich andern Gruppe von narkotischen Mitteln angehörig, ist das schon H. Davy (1799) in seiner Wirkung bekannte, neuerdings auch am Kontinent in der chirurgischen Narkose angewandte Lachgas, Stickoxydul N_2O .

3) Crum Brown u. Fraser, Transact. royal Soc. Edinburgh 25. 707 (1868).

motorischen Lähmung nicht zusammenhängen. Sie findet sich auch bei manchen stickstofffreien Verbindungen, wie beim Campher, andererseits in mehr oder minder ausgesprochener Weise auch bei manchen nicht quaternären Aminen und Alkaloiden wie Pyridin, Chinolin, Piperidin, Spartein und Coniin. Daß die Basizität auch von Einfluß sein kann, zeigt das Beispiel der methylierten Ammoniak: Methylamin, das stärker basisch ist wie Trimethylamin, ist auch stärker curare-artig wirksam.¹ Eigentümlicherweise ist diese Lähmung der motorischen Endplatten auch andern organischen quaternären Verbindungen, so denen des Phosphors, Arsens und Antimons eigen; sie fehlt aber einigen in quaternäre Basen umgewandelten Alkaloiden, wie jenen des Papaverins und Nicotins.²

Im allgemeinen erhöht der Eintritt anderer Reste als einfacher Alkyle die physiologische Wirkung des Ammoniaks. Bei den Alkaloiden erhöht meist die Alkylierung am Stickstoff die Wirkung, besonders wenn höhere Alkyle, Äthyl- oder Propylgruppen eingeführt werden. Noch höhere Reste pflegen die Wirkung wieder herabzusetzen. Bei manchen Alkaloiden wie beim Nicotin und Pilocarpin setzt die Alkylierung die Wirkung auf das vegetative Nervensystem herab. Von ungleichem Einfluß, bald den Effekt verstärkend, bald mildernd, ist der Eintritt einer Alkylgruppe (unter natürlichen Verhältnissen immer die Methylgruppe) an Stelle eines Wasserstoffatoms einer alkoholischen oder phenolischen Hydroxylgruppe.

Auch dem Ersatz des Wasserstoffs durch Methoxylgruppen kommt keine einheitliche Wirkungsverschiebung zu. Narcotin unterscheidet sich vom Hydrastin durch den Mehrgehalt einer OCH_3 -Gruppe im Isochinolin-kern; hier bedeutet der Eintritt der Methoxylgruppe im allgemeinen eine Entgiftung. In der Gruppe der Chinabasen wird das unsicher wirkende Cinchonin durch die Methoxylgruppe zum wertvollen, prompt wirkenden Chinin. Dagegen wird die Wirkung sehr verringert vom Strychnin zum Brucin, d. h. durch den Mehrgehalt von zwei Methoxylgruppen.

Der pharmakologische Effekt ist eben nicht nur von der Art der funktionellen Gruppen, sondern auch von ihrer Stellung im Moleküle abhängig. Der Stammsubstanz kommt nicht immer eine entscheidende Rolle zu. Im allgemeinen sind heterocyklische Verbindungen eher wirk-

1) H. H. Meyer, *Ergebn. d. Physiol.* **1**. II. 200 (1902).

2) Quaternäre Basen sind auch die N-Oxyde. Über die N-Oxyde von Pyridin, Chinolin und Isochinolin s. J. Meisenheimer, *Ber. d. d. chem. Ges.* **59**. 1848 (1926). Eine Übersicht über die als Genalkaloide (s. S. 391) bezeichneten Aminoxyde von Alkaloiden s. M. Polonovski, *Journ. de Pharm. et de Chim.* **11**. 385, 429 (1930). Nach den Mededeel. van Het Rijks. Inst. v. Pharmaco-Therap. Onderzoek, **1930**, Nr. 19, S. 424, trifft die Annahme, daß bei den Genalkaloiden die Toxicität vermindert, die Wirksamkeit aber ganz erhalten bleibt, in dieser allgemeinen Fassung nicht zu.

sam als solche mit offenen Ketten. Die Bildung von Pyrrolidon und Piperidon aus γ -Aminobuttersäure bzw. δ -Aminovaleriansäure läßt eine beträchtliche, verwandte¹ Toxicität aus indifferenten Verbindungen entstehen. Aber physiologische Wirksamkeit tritt auch sonst auf, wenn aus Säuren Säureamide werden. Dies ist recht gut bekannt von den viel verwendeten Schlafmitteln her, die aber nur sedativen oder leicht hypnotischen Einfluß ausüben, solange sie Säureamide aliphatischer Art bleiben (Harnstoffderivate, Amide, wie Bromural, Adalin, Sedormid, Neuronal usw.). Die heterocyklischen Barbitursäurederivate sind bei vergleichbarer Konstitution weit stärkere Hypnotika.

Daß die physiologische Wirkung der Basen nicht notwendig an ihren heterocyklischen Bau gebunden ist, wie man früher annahm, zeigt das Verhalten verschiedener in den ersten Kapiteln dieses Werkes beschriebener Verbindungen. Bemerkenswert ist z. B. schon die Wirksamkeit des Cholins und die außerordentliche Steigerung des Effekts durch bloße Acetylierung.² Auch die beiden so wirksamen alkaloidartigen Inkrete Adrenalin und Thyroxin sind wohl cyclische³, aber nicht heterocyklische Basen, ebenso eines der giftigsten Pflanzenalkaloide, das Colchicin. Unter den Alkaloiden der „Mescal Buttons“ ist gerade das aromatische, nicht heterocyklische Mezcalin das interessanteste.

Nicht selten ist mit dem heterocyklischen Bau ein bitterer Geschmack verbunden. Dies gilt nicht nur für viele Alkaloide, sondern auch für Verbindungen mit Sauerstoff als Ringglied. So hat man eine Gruppe von Stoffen, von denen einige schon als Lactone erkannt wurden, vorläufig als Bitterstoffe bezeichnet. Es gibt aber auch nichtheterocyklische Substanzen die bitter schmecken und umgekehrt heterocyklische, die süß schmecken, so α -Prolin, Stachydrin, rac. Tryptophan. Außerordentlich süß ist bekanntlich das Saccharin, ein heterocyklisches

1) Auch Pyrrolidin und Piperidin wirken einander ähnlich.

2) Die Wirkung der Acetylierung ist ungleich. Sehr giftig ist z. B. das diacetylierte Morphin oder Heroin. In beiden Fällen handelt es sich um Verschluß von Hydroxylgruppen durch den Säurerest, also der Bildung von Estern bzw. acylierten Phenolen. Beim Verschluß von Amingruppen durch den Acetylrest sieht man eine wesentliche Herabminderung der Toxicität bei den antipyretischen Anilinderivaten: Anilin \rightarrow Acetanilid (Antifebrin), Phenacetin. Das Colchicin ist aber außerordentlich giftig trotz der durch den Acetylrest blockierten Aminogruppe.

3) Auch vom aromatischen Benzolrest läßt sich kaum allgemein gültiges sagen. Die allgemeine Toxicität sinkt vom Pyridin zu den kondensierten Benzolderivaten Chinolin oder Isochinolin. Dagegen wird man mit dem Eintritt aromatischer Reste neue und mitunter nützliche Eigenschaften, wie antiseptische oder antipyretische Wirkungen erwarten können. Benzoesäure, Aminobenzoesäure, auch Zimtsäure haben mit Aminoalkoholen verestert, zu interessanten lokalanästhetischen Mitteln geführt. Beim Aconitin sieht man, daß die Benzoylierung des Stammkörpers die Wirkung wenig aktiviert, daß hier erst wieder die Acetylierung (eines weiteren Hydroxyls) zum höchst giftigen Alkaloid führt (Aconin, Benzoylaconin, Aconitin).

Anhydrid (der o-Sulfaminobenzoesäure), das beim Aufspalten des Heterocyklus seinen süßen Geschmack verliert, daher auch nicht mit den zu süßenden Speisen gekocht werden soll.

In den natürlichen Zuckerarten ist der süße Geschmack wohl hauptsächlich an die Häufung von alkoholischen Hydroxylgruppen gebunden; daher sind nicht nur die Zucker selbst auch in ihren heterocyklischen Acetalformen süß, sondern auch Glukosamin (s. S. 55), nichtcyklische Polyalkohole, wie Mannit und cyklische, wie Inosit. Die Häufung von Hydroxylgruppen dürfte auch bei den Alkaloiden größere Löslichkeit, Herabsetzung der Giftigkeit und der Lipotropie bedingen. Man kann sich vorstellen, daß die Entgiftung mancher Alkaloide im Organismus durch Oxydation zu ähnlichen Resultaten führt, ob nun Carboxylgruppen neu oder Hydroxylgruppen in vermehrtem Maße auftreten. Vereinzelte Hydroxylgruppen, insbesondere phenolischer Art, können aber, wahrscheinlich der eigenartigen Fixierung wegen, gerade größere Affinität zum Gehirn geben, als deren Derivate mit blockiertem Hydroxyl. So wird Morphin in seiner narkotischen Wirkung (Gehirn) herabgesetzt, in seiner krampferregenden, strychninartigen (Rückenmark) geweckt, bzw. erhöht durch Verätherung oder Veresterung.

Die Hydrierung der Alkaloide wird vielfach aus praktischen Gründen technisch ausgeführt; sie ist aber offenbar auch ein natürlicher Vorgang, da man nicht selten die hydrierten Formen neben nichthydrierten antrifft. Die Opium- und Isochinolinalkaloide mit den zahlreichen Vertretern der den angenommenen Muttersubstanzen näher liegenden Tetrahydroisochinolinverbindungen bilden die bekannten Beispiele. Die Hydrierung der heterocyklischen Kerne vertieft in der Regel die Wirkung. Diese Beobachtung geht auf Kendrick und Dewar¹ zurück, die bemerkten, daß die wasserstoffreichsten Basen die wirksamsten seien, dabei aber ungleich konstituierte verglichen.

Pyridin wird durch Hydrierung in das giftigere Piperidin übergeführt, ein Krampfgift, das auf den Blutdruck steigernd, damit entgegengesetzt wie Pyridin wirkt. In ähnlicher Weise wirkt Tetrahydroberberin ebenfalls blutdruckerhöhend und damit umgekehrt wie Berberin.

Ebenso wächst die Wirksamkeit vom Pyrrol über Pyrrolin zum Pyrrolidin, vom Chinolin zum Tetra- und Dekahydrochinolin, vom Indol zum Dihydroindol. Die Ursache dieser Erscheinung wurde bei Pyridinderivaten zum Teil in der größeren Wirksamkeit der sekundären Iminogruppe gegenüber dem tertiären Stickstoff gesucht. Damit steht im Einklang die größere physiologische Wirksamkeit des Pyrrols gegenüber dem Pyridin. Nicht im Einklang steht aber damit, daß z. B. Papaverin bei der Reduk-

1) M' Kendrick und Dewar, zitiert von R. Gerstl, Ber. d. d. chem. Ges. 7. 1457 (1874).

tion zum Tetrahydropapaverin an Wirkung einbüßt, nach der Methylierung am Stickstoff, wobei dieser wieder tertiär wird, in Laudanosin, ein recht giftiges Alkaloid übergeführt wird. Auch die Erfahrungen bei der Reduktion anderer Alkaloide (Ricinin, Strychnin, Thebain) zeigten, daß die Hydrierung auch mit Abnahme der Toxizität verbunden sein kann.

Die Hydrierung wird sogar recht allgemein in den folgenden beiden Fällen zu wesentlicher Wirkungsabnahme führen: 1. Wenn durch die Hydrierung ein Ring aufgesprengt wird, weil dann die geringere Aktivität der offenen Kette in ihrem Einfluß überwiegt. 2. Wenn die Reduktion eine ungesättigte Seitenkette trifft; so ist Neurin viel giftiger als Cholin, Verbindungen mit Allylgruppen wirksamer als solche mit Propylresten. Von letzterer Erfahrung macht man in der Industrie synthetisch-pharmazeutischer Präparate oft Gebrauch. Die Allylgruppe zeigt eine bemerkenswerte Erhöhung der Lipotropie, bietet gleichzeitig durch ihre oxydative Angreifbarkeit und leichtere Ablösung vom Kern eine größere Gewähr für die rechtzeitige Elimination oder den Abbau der Präparate, als weniger aktive gesättigte Verbindungen.

Man kennt weiter Fälle, in denen Doppelbindungen innerhalb von Heterocyklen die Wirkungen verstärken (γ -Conicein und Coniin, Nicotin und Nicotin), die Hydrierung also zu Effektverlust führt.

Der erstgenannten, wie man sieht durch viele Ausnahmen unterbrochenen, Regel entspricht die Wirkungszunahme durch Reduktion vom Conyryn zum Coniin, die größere Giftigkeit des im Chinolinkern reduzierten Hydrochinins gegenüber Chinin. Auch wächst nach Morgenroth die bakterizide Kraft der Alkaloide der Chiningruppe durch Reduktion der Vinyl- zur Äthylgruppe.

Die Verhältnisse werden jedenfalls noch schwerer übersichtlich, wenn man die Vergleiche zwischen Konstitution und Wirkung auf die verschiedenen Angriffspunkte und Wirkungsfaktoren zu präzisieren sucht; denn allgemeine Toxizität ist schon ein komplexer Begriff, der sich mit dem physiologisch oder therapeutisch interessantesten Wirkungsanteil der verglichenen Pharmaka nicht immer in einfache Beziehung bringen läßt.

Die auf dem Gebiete der Heilmittel-Synthese arbeitenden Chemiker haben sich durch das Widerspruchsvolle der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung nicht entmutigen lassen. Auf dem begrenzteren Gebiete einer speziellen Aufgabe sind Regelmäßigkeiten doch meist vorhanden und erleichtern wesentlich ein planvolles Arbeiten.

Künstliche und natürliche Alkaloide

Wenn wir in unseren Betrachtungen die synthetischen Nachahmungen der Alkaloide nicht erwähnten oder im Interesse des Zusammenhangs der ähnlich wirkenden Stoffe nur kurz besprachen, so geschah dies,

weil wir uns von Anfang an das Ziel setzten, nur die Naturstoffe zu behandeln. Bei der wachsenden Zahl der interessierenden natürlichen alkaloidartigen Basen war diese Beschränkung ohnehin nötig. Damals (1909) schien es, als ob diese synthetischen Produkte und insbesondere auch die vielen Umwandlungs- und Veredelungsprodukte der natürlichen Alkaloide in bald unübersehbarer Zahl dargestellt und auf den pharmazeutischen Markt gebracht werden würden.

Wenn auch die Zahl dieser letztgenannten Produkte der chemischen Synthese nicht gerade gering ist, so kann man doch konstatieren, daß die natürlichen Alkaloide als Medikamente und als Genußmittel ihre Bedeutung voll behauptet haben. Die sogenannten Veredelungsprodukte haben sich fast immer als im großen ganzen nicht überwertig erwiesen, mögen sie auch in einer oder der andern Richtung das natürliche Alkaloid an Brauchbarkeit übertroffen haben. Die Anregung zur Herstellung solcher neuer therapeutisch verwendbarer Präparate ist sehr groß, da sie als „Spezialität“ am pharmazeutischen Markt einen vom Hersteller diktierten, meist wesentlich höheren Preis zu erzielen gestatten, sobald es gelingt, Vorzüge irgendwelcher Art gegenüber der Muttersubstanz hervorzukehren.

In keinem einzigen Falle ist es aber bisher gelungen eines der therapeutisch geschätzten Alkaloide durch solche synthetische oder Umwandlungs-Produkte natürlicher Basen ganz zu verdrängen. Selbst das Cocain ist wenigstens dem Oto-rhino-laryngologen noch unentbehrlich geblieben. Insbesondere die Opiate haben ihre alte Position als unübertroffene Analgetika beibehalten und was an Ersatzmitteln des Morphins empfohlen wird, ist aus dem Morphin oder dem als solchen therapeutisch nicht interessanten Thebain hergestellt worden. Die „großen“ Alkaloide haben auf dem Weltmarkt bestimmte Preise, die zwar je nach den natürlichen und künstlichen Einflüssen der Ernte, der Nachfrage, Konjunktur und Preispolitik etwas veränderlich sind, immerhin nur eine beschränkte Gewinnmarge gestatten. Das hat zu einer Konzentrierung der Alkaloid-industrie in immer weniger Hände geführt, die durch Erfahrung, finanzielle Fundierung, zu Großbetrieben wurden und damit in der Massenfabrication einen Ersatz suchen mußten, was an der Gewinnmarge verloren ging.

Der Anreiz zum Ersatz dieser in der Massenfabrication verbilligten Naturprodukte durch die sogenannte Spezialität ist also begreiflich groß. Damit wird aber auch immer schwerer, den wahren Wert dieser neuen Ersatzmittel zu finden, ein objektives Bild über den therapeutischen Nutzen derselben zu gewinnen. Auch von diesem Gesichtspunkte ist unsere Beschränkung auf die natürlichen Basen und Alkaloide von Vorteil, da man sich dann meist auf wohlbegründete Urteile der Pharmakologie und Therapie zu stützen vermag. Wie sehr die Urteile durch

Interessengegensätze getrübt werden können, ersieht man schon bei gewissen alkaloidhaltigen Genußmitteln, wo also noch gar nicht über das Alkaloid selbst, sondern nur um die Bedeutung seiner Mitwirkung gestritten wird, wie beim Kaffee und Tabak, Genußmitteln, deren Handelswert sich alljährlich nach vielen Hunderten von Millionen beziffert.

Es ist nicht zu verwundern, wenn die natürlichen Alkaloide ihre Position im Arzneischatz so zu behaupten vermögen. Nicht nur sind sie, wie bemerkt, im Welthandel verbilligt worden; eine fast hundert Jahre alte Erfahrung mit den meisten der therapeutisch wichtigeren, eine oft tausend und mehr Jahre alte Erfahrung mit der Droge, sichern ihnen Vertrauen, insbesondere bei allen denen, die gefühlsmäßig allem Natürlichen mehr Vertrauen als den Gebilden von Menschenhand entgegenbringen. Dieses Vertrauen wird auch durch den sehr interessanten Umstand gekräftigt, daß eigentümlicherweise oft die Gesamtheit der Alkaloide einer Pflanze eine optimale Wirkung gewährleistet, wie beim Opium, übrigens auch bei Pflanzen mit nichtalkaloidischen Wirkstoffen, wie bei den Herzgift-Pflanzen der Digitalisgruppe.

So hat denn auch die Entwicklung der Arzneimittelfabrikation keineswegs ihr alleiniges Heil in der Synthese neuartiger Medikamente gesucht, vielmehr praktisch sehr wichtige Fortschritte damit erzielt, daß sie den Extrakten mit der Gesamtheit der wirksamen Inhaltsstoffe alle Vorteile, die die isolierten Alkaloide boten, zu sichern wußte. Diese Vorteile sind die gleichmäßige Zusammensetzung, sichere Dosierung, Beständigkeit, vor allem aber die Möglichkeit, als Injektion gegeben zu werden. Dies alles ist heute zu erreichen mit gereinigten, von ungewünschten Bestandteilen befreiten, sterilisierten, kontrollierten Gesamtextrakten von stets gleicher Zusammensetzung und Wirkung.

Das Vertrauen in die Naturstoffe ist offenbar auch aus dem Grunde berechtigt, weil man, ohne es näher formulieren zu können, fühlt, daß die uns heute in den Heilpflanzen zur Verfügung stehenden Arzneistoffe auch einer Auslese ihre Entstehung verdanken, einer Auslese von anderer Art freilich, als sie der Chemiker trifft, wenn er unter den vielen Derivaten einer Serie synthetischer Verbindungen oder künstlich umgewandelter Naturstoffe eine oder die andere zur pharmakologischen und klinischen Erprobung aussucht. Was hier in den letzten Jahrzehnten geleistet wurde, ist sicher sehr beachtenswert, beachtenswert insbesondere im Vergleich zum früheren völligen Unvermögen. Was aber den überstürzt arbeitenden Laboratorien vor allem abgeht, was ihnen auch nicht die Sicherheit vieljähriger Erfahrung geben kann, das ist immer wieder der Faktor der Zeit.

Darin unterscheidet sich vor allem das Wirken unserer Epoche von allen früheren. Denn gänzlich unbeeinflusst dürfte weder der Mensch, noch dürften die andern Lebewesen, Pflanzen und Tiere den Entwick-

lungsgang der Heilstoffe tragenden Gewächse gelassen haben, der zur Ausbildung besonders wirksamer Stoffe innerhalb der Jahrtausende führte. Den Kampf der Pflanze um Licht, Luft und Boden gegenüber den Mitstreitern des gleichen Feldes des näheren uns vorzustellen, fehlen die Erfahrungen. Die Tierwelt, die wir heute instinktmäßig den Giftpflanzen aus dem Wege gehen sehen, kann nur durch sehr alte Vererbung diese Fähigkeiten gewonnen und kann einst an der Auslese der in der Alkaloidbildung begriffenen Arten unbewußten, darum aber nicht minder tätigen Anteil genommen haben. Der Mensch kann dies mit Bewußtsein unterstützt haben, wenn er frühzeitig schon sich gegen Krankheiten zu schützen suchte und in dieser alten Kunst Unterschiede in der Brauchbarkeit sonst ähnlicher Heilpflanzen entdeckte und zweckmäßig handelnd, die brauchbarsten schützte oder kultivierte.

So haben die natürlichen Alkaloide wie alles Entwickelte und in der Zeit Gewordene das Vertrauen für sich, etwas Bleibendes zu sein.

3. Analyse und Konstitutionsermittlung der Alkaloide

Während wir im ersten Kapitel des allgemeinen Teils den Beziehungen zwischen Chemismus und Verbreitung der Alkaloide, im zweiten jenen zwischen Chemismus und Wirkung nachgegangen sind, soll nun einiges Allgemeines über die Ermittlung des Chemismus (Konstitution) und darüber hinaus über die qualitative und quantitative Bestimmung der Alkaloide ausgesagt werden.

Biologische Methoden

Da man in den letzten Jahren pharmakodynamische Prüfungen immer mehr in den Dienst der Erkennung und Bestimmung der Alkaloide stellte, kann uns zunächst eine kurze Übersicht dieser Methoden den Übergang vom allgemeinen pharmakologischen zum allgemeinen analytischen Kapitel vermitteln. Bei den wichtigeren Alkaloiden haben wir die bekanntesten und bewährtesten biologischen Methoden schon genannt. Sie haben hauptsächlich Bedeutung für den forensischen Nachweis von Vergiftungen und können hier besonders wegen der Empfindlichkeit mancher Reaktionen die chemischen Methoden recht zweckmäßig ergänzen. Dies ist insbesondere dort erwünscht, wo man das Alkaloid nicht zu fassen vermag und auf die mitunter nicht genügend zuverlässigen Farb- und Fällungsreaktionen zum Nachweise angewiesen ist.

Andererseits sind die Alkaloide durch ihre und ihrer Salze meist gute Kristallisierfähigkeit vor andern Wirkungsstoffen ausgezeichnet. Man verwendet die biologischen Methoden daher selten zur Wertbestimmung von alkaloidhaltigen Drogen¹, während dies z. B. für die Herzgift-

1) Über die Standardisierung von Mutterkornpräparaten s. S. 687.

glukoside und die Hormonpräparate jetzt in immer ausgedehnterem Maße geschieht.

Ein systematischer Gang des pharmakologischen Giftnachweises ist bei Kobert¹ beschrieben. Wir halten uns im nachfolgenden hauptsächlich an die Darstellungen des um den biologischen Nachweis von Giften sehr verdienten H. Fühner.² Unter pharmakologischem oder biologischem Nachweis versteht Fühner nur solche Reaktionen, die am lebenden Objekt ausgeführt werden, einem pflanzlichen oder tierischen, auch an überlebenden Organen oder lebenden Zellen, wie jenen der Bakterien, Hefen, Blutzellen (Hämolyse, Agglutination), nicht aber z. B. den Nachweis von Kohlenoxyd unter Verwendung von Blut, weil dazu nur der Blutfarbstoff erforderlich ist.

Gegenüber den Farbenreaktionen, die meist rasch vergänglich sind und bei denen das Alkaloid durch das Reagens zerstört wird, die zudem oft nur an genügend gereinigtem Material ein brauchbares Ergebnis liefern, haben die biologischen Methoden den Vorteil, daß die Gifte dabei meist unverändert bleiben, eventuell wiedergewonnen werden können; die Resultate lassen sich häufig auch in einer Kurve fixieren und damit dauernd aufbewahren; sie geben oft auch mit unvollkommen gereinigten Stoffen einwandfreie Ergebnisse.

Der biologische Nachweis ist nach Fühner z. B. beim Aconitin, Nicotin und Veratrin wichtiger als der chemische. Selbst beim Strychnin, das auch aus Leichenmaterial in kristallisierter Form gewonnen werden kann³, wird man auf den entscheidenden Versuch am Frosche oder der weißen Maus nicht verzichten wollen. Die Empfindlichkeit der letzteren Reaktion ist so groß, daß sie noch 0,001 mg Strychnin nachzuweisen gestattet. Ebenso kleine Mengen Aconitin lassen sich am Froschherzen erkennen.

Noch größere Empfindlichkeit zeigen die folgenden biologischen Methoden: Es lassen sich nachweisen 0,0001 mg Atropin am Menschenauge, 0,0001 mg Physostigmin am Blutegelpräparat, 0,00001 mg Adrenalin am Froschgefäßpräparat und 0,000001 mg Scopolamin am Froschherzen.

Einzeller sind nach den früheren Ausführungen für die Wirkung von Alkaloiden keine guten Testobjekte. In Betracht kommt etwa die

1) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. I. Stuttgart 1902. — Kompendium d. prakt. Toxikologie. 5. Aufl. Stuttgart 1912.

2) H. Fühner, Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. V. 1 (1911). — Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. IV. 7. 1. S. 421 (1923). — Zeitschr. f. angew. Chem. 1930, S. 594.

3) Über den Strychninnachweis durch Fällung des aufgearbeiteten Organmaterials mit Phosphormolybdänsäure, kolorimetrische Bestimmung der Farbreaktion mit Vanadin-Schwefelsäure und biologisch an Kaulquappen s. W. Koll, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 157. 133 (1930). — Es geben noch 0,0003—0,0004 mg Strychnin tetanische Krämpfe.

hämolytische Wirkung des Solanins, das ja als alkaloidartiges Saponin angesehen werden kann und das nach Kobert an 1proz. Aufschwemmungen von Rinderblut in Kochsalzlösung in Verdünnungen bis 1:8300 völlige Hämolyse erzeugt. Ferner wäre zu erwähnen die Giftwirkung des Chinins gegenüber Hefe, die wesentlich stärker ist als jene des Cinchonins, während sie dem bekannten Fiebermittel Antipyrin in vergleichbarer Konzentration so gut wie völlig fehlt.

Mittels präparierter ausgeschnittener Teile von Blutegeln kann man Nicotin und Physostigmin nachweisen und quantitativ abschätzen. Physostigmin hat die Eigenschaft, die glatte Muskulatur dieser Tiere, die gegenüber Acetylcholin allein wenig empfindlich ist, ungemein empfindlicher zu machen (Fühner¹ 1917). Nicotinlösungen kontrahieren in Verdünnungen von ca. 1:1,000 000. Strychnin und Curare hemmen diese Wirkung. Ähnlich, aber nur etwa halb so stark wie Nicotin, wirkt Cytisin, das aber nach Fühner und Mertens² am ganzen Frosch Curare-ähnliche Lähmung erzeugt.

Lobelin wirkt an der Blutegelmuskulatur etwa 10mal, Arecolin 20mal schwächer als Nicotin, Pilocarpin und Coniin weniger als $\frac{1}{100}$ so stark. Etwa gleich stark wie Nicotin wirkt das sogenannte synthetische Muscarin, d. h. der Salpetrigsäureester des Cholins.

Am ganzen Frosch lassen sich nachweisen, bzw. bestimmen: Strychnin durch die Streckkrämpfe (Tetanus), Nicotin durch die eigenartige Stellung der Hinterbeine, Colchicin durch die große Toxicität, die sich aber nur beim Erwärmen der Tiere (30—32°) zeigt, Curare, Coniin, Cytisin durch die Lähmung der motorischen Nervenenden, Guanidin durch deren Erregung. Ähnlich wirkt auch Methylguanidin, Nicotin und Aconitin. Da aber die Guanidine bei der systematischen Trennung im Analysengang in der wässerigen Phase bleiben, während die höhermolekularen Alkaloide in das organische Lösungsmittel übergehen, so sind Irrtümer kaum möglich.

Veratrin zeigt die früher beschriebene eigenartige Beeinflussung der Muskulatur (s. S. 715), Caffein und Theobromin an Grasfröschen die Muskelstarre, Aconitin die „Herzperistaltik“, Muscarin den diastolischen Herzstillstand, der durch Atropin rückgängig gemacht werden kann. Die meisten der hier genannten Proben sind aber besser nicht am ganzen Frosch, sondern an den isolierten Organen, Skelettmuskel (Guanidin, Veratrin, Caffein), Nervmuskelpreparat (Curare), Herzmuskel (Aconitin, Muscarin) auszuführen. Dies gilt besonders wenn nur kleine Substanzmengen zur Verfügung stehen und wenn die Wirkung graphisch registriert werden soll.

1) H. Fühner, Bioch. Zeitschr. 92. 355 (1918).

2) H. Fühner u. E. Mertens, ebd. 115. 262 (1921).

Das isolierte Froschherz läßt sich auch nach Fühner¹ zum Cholin-nachweis und dessen quantitativer Bestimmung durch Überführung in das weitaus wirksamere Acetylcholin benützen, wie dies Guggenheim und Löffler² am Meerschweinchendarm zeigten. Die Reaktion gelingt meist in Konzentrationen 1:50 Millionen, konnte aber bis zu Verdünnungen von 1:2 Milliarden beobachtet werden.

Zur Prüfung von Adrenalin und verwandter blutgefäßkontrahierender Mittel bedient man sich des Frosch-Gefäßpräparates nach Läwen-Trendelenburg.³ Adrenalin kann auch, allerdings weniger genau am herausgeschnittenen Froschauge nach Ehrmann⁴ bestimmt werden. Adrenalin erweitert infolge Sympathikusreizung (s. S. 931) die Pupille. Interessant ist auch das ungleiche Verhalten von Pilocarpin und Physostigmin auf das isolierte Froschauge. Nach Atropinisierung verengt nur noch Physostigmin, nach Einlegen in Curare-Lösung nur noch Pilocarpin die Pupille.

Die Beeinflussung der Pupille kann in sehr empfindlicher Reaktion bei lokaler Applikation auch am intakten Tier gezeigt werden. Für atropin-ähnliche Alkaloide kann man dies am menschlichen Auge durchführen; sonst bedient man sich der Katze als Versuchstier. Nach Fühner (1918) genügen 0,005—0,002 mg Physostigmin um an empfindlich reagierenden Katzen eine Pupillendifferenz herbeizuführen; für Atropin ist die Probe 10mal empfindlicher, für Scopolamin fast hundertmal empfindlicher.⁵ Gegenüber den miotisch wirkenden Alkaloiden ist die Katze noch ziemlich empfindlich für Arecolin, wenig für Pilocarpin. Kaninchen sind für die Prüfung der Pupillenweite unbrauchbar.

Zur Prüfung am Menschenauge muß das Präparat weitgehend gereinigt sein. Atropin kann noch in Mengen bis zu 0,0001 mg (s. oben), Physostigmin bis zu 0,005 mg durch die Differenz der Pupillenöffnung am behandelten gegenüber dem nicht behandelten Auge nachgewiesen werden.

Die Katze eignet sich, wie wir früher ausführten, sehr gut zum Studium vieler Giftwirkungen, dagegen weniger zum Nachweis kleinster Mengen in forensischen Fällen. Für Morphin und Colchicin eignet sich besser die weiße Maus, für Apomorphin der 20—40mal empfindlichere Hund. Erbrechen erzeugen an Hunden und Katzen auch Pilocarpin und Muscarin; gleichzeitig tritt aber durch diese parasymphathischen Reizmittel auch Durchfall auf.

1) H. Fühner, Biochem. Zeitschr. **77**. 408 (1916).

2) M. Guggenheim u. W. Löffler, ebd. **74**. 208 (1916).

3) A. Läwen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **51**. 415 (1904). — P. Trendelenburg, ebd. **63**. 161 (1910).

4) R. Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **53**. 97 (1905).

5) G. Joachimoglu, Berl. klin. Wochenschr. **1915**, Nr. 35. — Über die Differenzierung der Mydriatika durch Kontrolle der Wirkung an der Pupille der Maus bei lokaler Applikation am Auge, intravenöse, intraperitoneale und subcutane Injektion s. Pulewka, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **157**. 129 (1930).

Die weiße Maus eignet sich gut zum Nachweis von Morphin wegen der eigentümlichen Schwanzhaltung (s. S. 490). Zur Vergiftung durch Colchicin ist die Gewinnung von ca. 0,1 mg nötig; charakteristisch ist hier der langsame Verlauf (meist länger als 24 Stunden), der flüssige Kot. Strychnin kann an jungen Mäusen durch die merkwürdigen Zitterbewegungen des Schwanzes erkannt werden (s. S. 451).

Am Menschen kann man außer den mydriatischen Alkaloiden der Atropingruppe auch die Mittel prüfen, die intensiven Geruch oder Geschmack besitzen. Der Geruch nach Coniin oder Nicotin scheint aber verschiedenen Basen zuzugehören. Sehr bitter schmecken die für Vergiftungsfälle in Betracht kommenden Alkaloide Strychnin, Chinin, Colchicin, Brucin, Aconitin, Cytisin, außerdem aber noch viele andere. Aconitin und Veratrin erzeugen vornehmlich einen brennenden Geschmack, der für das erstere zu einer Wertbestimmung von Präparaten verwertet wurde.¹ Cocain ist durch die Gefühllosmachung der Zunge infolge Lähmung der sensiblen Nervenenden gekennzeichnet. Dies war die erste pharmakologische Wirkung, die am isolierten Alkaloid erkannt wurde. Später prüfte man die lokalanästhesierende Wirkung von Cocain-Ersatzmitteln nach der Quaddel-Methode von H. Braun² oder nach der „Reizhaarmethode“ von M. v. Frey.³

Die Oberflächenanästhesie von Cocain-Ersatzmitteln prüft man am besten und am bequemsten an der Cornea des Kaninchens, die Wirkung am Nervenstamm am Ischiadikus des Frosches.⁴

Konstitutions-Ermittlung der Alkaloide⁵

Hier kann nur auf jene Methoden und Reaktionen aufmerksam gemacht werden, die für die Konstitutionsermittlung der natürlichen Basen tatsächlich charakteristisch sind. Die Elementaranalyse wird regelmäßig, außer Kohlenstoff und Wasserstoff, Stickstoff ergeben, meist auch Sauerstoff; in einer wachsenden Zahl von Vertretern ist aber auch Schwefel gefunden worden. Wir erinnern an die Senföle, Sinalbin, Cheirolin, Methionin, Ergothionin, Adenyl-thiomethylpentose, Cystin,

1) Fr. O. Taylor, Journ. Ind. and. Engin. Chem. 1. 549 (1909). — Die Abhandlung enthält eine Bibliographie über Aconitin, umfassend die Zeit von 1890 bis 1909.

2) Beschrieben von F. M. Recke, Dissert. Leipzig 1903.

3) M. v. Frey, Verh. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. Leipzig. 46. 185 (1894). — H. Schlüter, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 45. II. 198 (1907).

4) K. Fromherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 76. 257 (1914). — 93. 34 (1923). — 158. 368 (1930). — S. Morgenroth und S. Ginsberg, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 2183. — 1913, S. 343. — T. Sollmann, Journ. pharmac. and exp. therap. 11. 1 (1918). — J. Régnier, Dissertat. Paris 1929.

5) R. Willstätter, Ber. d. pharm. Ges. 13. (1903). — H. Meyer, Analyse u. Konstitut.-Ermittl. organ. Verbind. 4. Aufl. Berlin 1922. — J. Houben, Die Methoden d. organ. Chem. 3. Aufl. Leipzig 1925/1930. — L. Rosenthaler, Der Nachweis organischer Verbindungen. Stuttgart 1914.

Glutathion. Stickstofffrei sind außer einigen einfachen Aminen, Adenin, von wichtigeren Alkaloiden das Nicotin und seine Begleiter, Coniin, Methylniconin, γ -Conicein, Spartein, Conessin, Harman (Aribin), sowie einige minder gut bekannte, wie Calycanthin, Daucin, Hymenodictin, Ormosin.

Der Elementaranalyse und Bestimmung der Molekulargröße folgen gewöhnlich Versuche, die Stammsubstanz zu ermitteln oder durch einschneidende Eingriffe, wie Oxydation oder Reduktion, zu Verbindungen bekannter Art zu gelangen. Daneben sind besondere Methoden ausgebildet worden, um über die Natur bzw. Funktion von Seitenketten Aufschluß zu erhalten, über die Bindungsart von Sauerstoffatomen, Zahl und Bindungsart der Methylgruppen, Vorkommen von Dioxymethylengruppen, Auftreten ungesättigter Bindungen, aktiver Wasserstoffatome u. a.

Die Ermittlung der Stammsubstanz erfolgt entweder durch gröbere Eingriffe wie trockene Destillation, Kalischmelze, Zinkstaubdestillation, Oxydation mit Chromsäure oder durch systematischere, durchsichtigere Operationen, die insbesondere den allmählichen Abbau komplizierter Ringgebilde ermöglichen. Die ersteren, früher allein bekannten Eingriffe, führten meist zu Pyridin, Chinolin und deren Homologen, bzw. zu Pyridincarbonsäuren (s. S. 18). Durch die von A. v. Baeyer 1866 eingeführte Zinkstaubdestillation ist das Morphin als Phenanthrenderivat erkannt worden. Im allgemeinen wirkt der Zinkstaub reduzierend, sauerstoffentziehend; bei wasserstoffreichen Verbindungen kann er auch oxydierend, dehydrogenisierend eingreifen. So geht Coniin bei der Zinkstaubdestillation nach Hofmann in das Conyryn über. Bei der Zinkstaubdestillation können zwar Umlagerungen und neue Ringschlüsse auftreten, doch hat sich die Methode zur Erkennung der Stammsubstanzen oft bewährt. Zur Erkennung von Pyrrol- und Pyrrolidinderivaten eignet sich gut die Fichtenspan-Reaktion, die aber auch andere Verbindungen, die durch den Destillationsvorgang in Pyrrolerivate übergehen können (s. S. 230), mehr oder weniger deutlich geben.

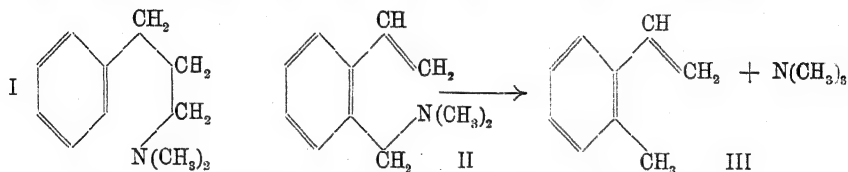
Mildere Oxydationsmittel erzeugen nur Dehydrierungen; so führt Silberacetat nach Tafel Coniin in Conyryn über, ebenso wird Piperidin zu Pyridin dehydriert. Nach Königs vollzieht sich diese Reaktion auch beim Erhitzen des Piperidins mit konz. Schwefelsäure, ferner bei der Oxydation mit Nitrobenzol, Arsensäure usw. Von Gadamer¹ ist das Mercuriacetat als mildes Oxydationsmittel in die Alkaloidchemie eingeführt worden. Es gelingt damit auch partielle Dehydrierungen durchzuführen. Günstig für die Verfolgung des Verlaufs der Oxydation ist die Schwerlöslichkeit des gebildeten Mercuroacetats. So werden aus dem Bulbocapninmethyläther nach folgender Gleichung nur 2 Wasserstoff-

1) J. Gadamer, Arch. d. Pharm. **253**. 274 (1915). — H. Legerlotz, ebd. 123 (1918). — J. Gadamer, Ber. d. pharm. Ges. **29**. 147 (1919).

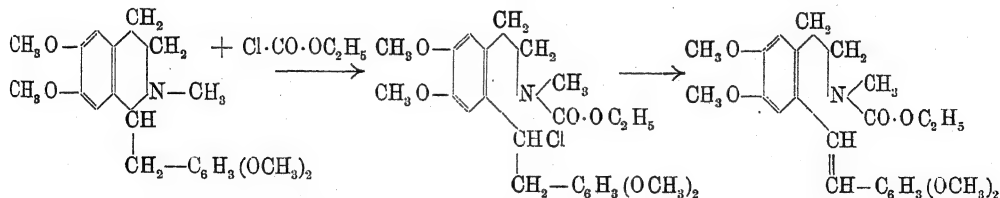
atome wegoxydiert: $C_{20}H_{20}NO_4 + 2 Hg(CH_3 \cdot COO)_2 = C_{20}H_{18}NO_4 + Hg_2(CH_3COO)_2 + 2CH_3 \cdot COOH$.

Besonders wichtig für die Aufklärung der den heterocyklischen Basen eigentümlichen stickstoffhaltigen Ringe erwiesen sich die Methoden der systematischen Ringöffnung, vor allem jene der erschöpfenden Methylierung nach A. W. Hofmann (Hofmannscher Abbau, Näheres s. S. 265). Auch der Methode der Aufspaltung mittels Phosphorhalogeniden nach J. v. Braun wurde am gleichen Orte schon Erwähnung getan (S. 266, s. a. S. 90). Besonders geeignet erwies sich dazu das Phosphorpentabromid. In ähnlicher Weise läßt sich auch mittels Bromcyan die Aufspaltung cyklischer Basen nach J. v. Braun¹ durchführen.

Eine sehr erfolgreiche Methode ist der nach Emde² genannte reduktive Abbau cyklischer Basen unter Ringöffnung. Emde reduziert die Chlormethylate mit Natriumamalgam; dabei verhalten sich Tetrahydrochinolin und Tetrahydroisochinolin ungleich. Ersteres wird als methylierte quaternäre Ammoniumbase zum γ -(Dimethyl)-aminopropylbenzol (I) aufgespalten³, während die Verbindungen der Isochinolinreihe eine Aufspaltung im Sinne der Formel II ergeben und durch Wiederholung der Reduktion den Stickstoff vollständig freilassen (III):



Für die Konstitutionsermittlung interessant ist ferner die Sprengung des Tetrahydroisochinolinrings und Nachweis desselben durch die Aufspaltung bei der Behandlung mit Chlorameisensäureester nach Gadamer.⁴ So entsteht aus dem Laudanosin ein Urethan im Sinne folgenden Vorgangs:



1) J. v. Braun, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 3914, 3933 (1907). — **42**. 2219 (1909). — **44**. 1252 (1911).

2) H. Emde, Annal. d. Chem. **391**. 88 (1912).

3) J. v. Braun u. E. Aust, Ber. d. d. chem. Ges. **49**. 501 (1916). — J. v. Braun u. L. Neumann, ebd. **49**. 1283, 2613 (1916). — **50**. 50 (1917). — Beim Hofmannschen Abbau erleiden die Tetrahydrochinolinbasen keine Ringöffnung.

4) J. Gadamer u. F. Knoch, Arch. d. Pharm. **259**. 135 (1921). — J. Gadamer u. K. Winterfeld, ebd. **262**. 589 (1924). — Anwendung zur Konstitutionsbestimmung des Sinomenins s. S. 611, von Chelidoniumbasen s. S. 634.

Als eine Ringsprengung kann auch die Öffnung der bei Alkaloiden so oft nachgewiesenen Dioxymethylengruppe betrachtet werden. Eine solche findet durch konz. Jodwasserstoffsäure unter Abscheidung von Kohle statt. Da hierbei kein Methyljodid entsteht, so ist die Anwesenheit der Dioxymethylengruppe ohne Einfluß auf die Methoxylbestimmung nach Zeisel. Alkalien verseifen die Dioxymethylengruppe leichter als Methoxyle.

Zum Nachweis der Dioxymethylengruppe dient die von Weber und Tollens¹ gefundene Reaktion, die nach Gäbel² wie folgt ausgeführt wird:

0,02 g Alkaloid werden in 5 ccm Phloroglucin-Schwefelsäure durch einmaliges Aufkochen gelöst, zur heißen Lösung 2 ccm konz. Schwefelsäure hinzugefügt und 15—30' im siedenden Wasserbad erhitzt. Bei methylenoxydhaltigen Alkaloiden tritt nach Zusatz der 2 ccm Schwefelsäure fast augenblicklich eine intensive Rotfärbung ein, während beim Erhitzen im Wasserbad ein flockiger Niederschlag von Formaldehyd-Phloroglucid entsteht. Bei methylenoxydfreien Alkaloiden nimmt die Flüssigkeit eine gelbe Farbe an und bleibt dauernd klar.

Diese Methode der Abspaltung von Formaldehyd und Bindung an Phloroglucin ist von Clowes und Tollens zu einer quantitativen Bestimmung des CH_2O_2 -Restes ausgearbeitet worden. Für Alkaloide verfährt man nach den Angaben von Gadamer.³

Nach Oberlin⁴ lassen sich Dioxymethylen- wie Methoxylgruppen durch Aluminiumchlorid abspalten. So konnten Papaverin, Laudanosin, Chinin, Berberin, Cotarnin in reaktionsfähige Phenolbasen übergeführt werden. Nach Mosettig und Burger⁵ ist diese Methode wegen der hohen Temperatur nur begrenzt anwendbar. Dagegen kann die CH_2O_2 -Gruppe schon bei Zimmertemperatur, ja selbst bei 0° abgespalten werden, wenn man Aluminiumbromid verwendet und in Nitrobenzollösung arbeitet. Die Methoxylgruppe wird unter diesen Bedingungen kaum angegriffen, nicht einmal die Methylester werden wesentlich verseift.

Zur Bestimmung der Methylgruppe bedient man sich allgemein der Erhitzung mit Jodwasserstoffsäure und Wägung des Jodsilbers, das durch Umsetzung des abgespaltenen Jodmethyls mit alkoholischer Silbernitratlösung entsteht. Zur Bestimmung von an Sauerstoff gebundenem Methyl (Methoxylgruppen) genügt die Erhitzung auf den Siedepunkt der Jod-

1) K. Weber u. B. Tollens, *Annal. d. Chemie* **299**. 316 (1898).

2) G. O. Gäbel, *Arch. d. Pharm.* **248**. 207 (1910).

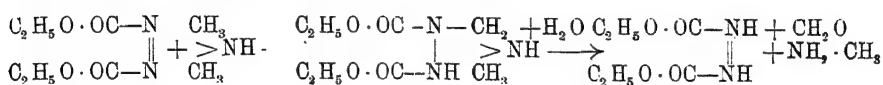
3) G. H. A. Clowes u. B. Tollens, *Ber. d. d. chem. Ges.* **32**. 2841 (1899). — J. Gadamer, *Arch. d. Pharm.* **258**. 148. (1920).

4) M. Oberlin, *Arch. d. Pharm.* **265**. 256 (1927).

5) E. Mosettig, u. A. Bürger, *Journ. Amer. Chem. Soc.* **52**. 2988 (1930). — Über den Vergleich der verschiedenen Methoden s. A. H. Parijs, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas.* **49**. 33 (1930).

wasserstoffsäure vom spez. Gewicht 1,7–1,72°. Diese Methode, welche viele Variationen erfahren hat, wurde zuerst von Zeisel¹ angegeben. Zur Bestimmung des an Stickstoff gebundenen Methyls muß man etwas anders verfahren, da die Jodhydrate solcher Basen erst zwischen 200 bis 300° Jodmethyl abspalten (Methode von Herzig und Meyer)². Über Ausführungsformen und abnormales Verhalten s. H. Meyer, Analyse u. Konstit.-Ermittl. 4. Aufl., ferner J. Herzig.³

Entmethylierungsverfahren von Basen und Alkaloiden sind mehrfach beschrieben worden. So lassen sich eine Reihe von Alkaloiden, wie Codein, Morphin, Atropin nach der von O. Diels und Fritzsche⁴ sowie Diels und Paquin⁵ beschriebenen Methode entmethylieren. Aus Codein erhielten Diels und E. Fischer⁶ mit Azodicarbonsäurediäthylester ein Additionsprodukt, welches beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure unter Abspaltung von Formaldehyd und Hydrazoester das Hydrochlorid des N-Demethylcodeins bildete. Mit Dimethylamin erfolgt der Abbau zu Methylamin nach dem Schema:



Nach M. u. M. Polonovski⁷ lassen sich heterocyklische tertiäre Basen in entalkylierte sekundäre umwandeln, indem man das mit Wasserstoffsuperoxyd erhältliche N-Oxyd mit einem organischen Säureanhydrid behandelt und dann zur Norbase verseift. Die CH₃-Gruppe am ursprünglich tertiären Stickstoff wird dabei als Formaldehyd abgestoßen. Unter Anwendung von Essigsäureanhydrid und Pottasche kann z. B. Nicotin so in Nornicotin (β-Pyridyl-α-pyrrolidin) umgewandelt werden. Nach J. v. Braun und Weißbach⁸ kann man auch Benzoesäure oder Hydrozimtsäure dafür benutzen. Vom Nornicotin kann man durch Alkylierung zu N-Äthyl- und N-Allyl-nicotin gelangen, die in ihrem pharmakologischen Verhalten vom Nicotin abweichen.

1) S. Zeisel, Monatsh. f. Chem. **6**, 989 (1885). — **7**, 406 (1886).

2) J. Herzig u. H. Meyer, Ber. d. d. chem. Ges. **27**, 319 (1894). — Monatsh. f. Chem. **15**, 613 (1894). — **16**, 599 (1895). — **18**, 379 (1897). — Über die Bestimmung in Eiweißstoffen und Aminosäuren s. S. 816. — Über die Carbylamin-Alkylimid-Reaktion von H. Kunz-Krause siehe unten bei Farbenreaktionen (Vitalis Reaktion).

3) J. Herzig, Über Methoxyl- und Methylimidbestimmungen; in Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. I. 3. S. 509, 917 (1921). — Über eine Variation der Zeiselschen Methode mit titrimetrischer Jodbestimmung s. F. Vieböck u. A. Schwappach, Ber. d. d. chem. Ges. **63**, 2818 (1930).

4) O. Diels u. P. Fritzsche, Ber. d. d. chem. Ges. **44**, 3021 (1911).

5) O. Diels u. M. Paquin, ebd. **46**, 2008 (1913).

6) O. Diels u. E. Fischer, ebd. **47**, 2043 (1914). — **49**, 1721 (1916).

7) M. u. M. Polonovski, Compt. rend. de l'Acad. **184**, 331, 1333 (1927).

8) J. v. Braun u. K. Weißbach, Ber. d. d. chem. Ges. **63**, 489, 2018 (1930).

Zur Bestimmung „aktiver“ Wasserstoffatome bedient man sich neuerdings vorzugsweise der Methode von Zerewitinoff.¹ Es ist dies eine Ausgestaltung der Methode zum quantitativen Nachweis von Hydroxylgruppen mittels Methylmagnesiumjodid von Tschugaeff.² Nach der Gleichung:

$$\text{CH}_3\text{MgJ} + \text{R}\cdot\text{OH} = \text{R}\cdot\text{OMgJ} + \text{CH}_4$$

entsteht für jedes Hydroxyl die äquivalente Menge Methan, die gemessen wird. Die Bestimmung wird in Pyridinlösung ausgeführt. Sie gestattet auch den „aktiven“ Wasserstoff in Sulfhydryl-, Imido- und Aminogruppen³ quantitativ zu verfolgen.

Zur Bestimmung und dem Nachweis von Hydroxylgruppen dienen sonst meist Acylierungsprozesse, wie Acetylierung, Benzoylierung. Freie Phenolgruppen machen sich schon durch die Löslichkeit der Verbindung in Ätzalkalien kenntlich. Alkaloide enthalten mitunter auch freie oder veresterte Carboxylgruppen, Aldehydgruppen usw. Diese sind aber für die natürlichen basischen Verbindungen immer weniger charakteristisch, so daß für deren Nachweis und Bestimmung auf die allgemeinen Handbücher verwiesen werden kann.

Chemischer Nachweis der Alkaloide. — Toxikologisches

Die biologischen Bestimmungsmethoden der Alkaloide werden hauptsächlich in toxikologischen Fällen verwertet. Über die Aufarbeitung des Materials und die Kombination der pharmakologischen mit den chemischen, besonders den mikrochemischen Methoden des Nachweises geben die Toxikologien⁴ näheren Aufschluß. Die älteren Werke haben hauptsächlich auf die chemischen Methoden abstellen müssen, die auch deshalb unvollkommen sein mußten, weil gleichzeitig mit der Möglichkeit des Auftretens von Fäulnisbasen (Ptomainen) auch die Schwierig-

1) Th. Zerewitinoff, Ber. d. d. chem. Ges. **40**. 2023 (1907). — **41**. 2233 (1908). — **42**. 2806 (1909). — **43**. 3590 (1910). — **47**. 1659, 2417 (1914). — B. Oddo, ebd. **44**. 2048 (1911).

2) L. Tschugaeff, ebd. **35**. 3912 (1902).

3) Über die Bestimmung freier Aminogruppen s. D. D. v. Slyke, Handb. biochem. Arbeitsmeth. 5. II. 995 (1912).

4) J. Gadamer, Lehrbuch d. chem. Toxikologie u. Anleitg. z. Ausmittel. d. Gifte. 2. Aufl. 1924. — (Neubearbeitung des Werkes von Dragendorff, Die gerichtl.-chem. Ermittl. von Giften. 4. Aufl. 1895). — W. Autenrieth, Die Auffindung d. Gifte u. stark wirkenden Arzneistoffe. 5. Aufl. 1923. — s. a. Hdb. d. biolog. Arbeitsmeth. IV. 7. S. 1. — F. P. Underhill, Toxicology 1924. — H. Zangger, Vergiftungen. 1924. — F. Flury und H. Zangger, Lehrbuch d. Toxikologie. 1928. — G. Baumert, M. Dennstedt und F. Voigtländer, Der Nachweis von Giften und gesundheitsschäd. Stoffen in Leichen teilen usw. 2. Aufl. 1907. — E. Starkenstein, E. Rost u. J. Pohl, Toxikologie. 1928. — L. Lewin, Gifte u. Vergiftungen (Lehrb. d. Toxikologie, 4. Ausg.). — E. Schmidt, Ausführl. Lehrb. d. pharmaz. Chem. 6. Aufl. 1923. — A. J. Kunkel, Handb. d. Toxikologie. 1901. — R. Kobert, Lehrbuch d. Intoxikationen. 1902/1906. Dort ist auch die ältere Literatur besprochen (Bd. 1, S. 6).

keiten der Trennung und Reinigung der oft in minimalen Mengen anwesenden Gifte wächst. Erleichtert wurde der Nachweis der Alkaloide in forensischen Fällen noch vor Ausarbeitung bestimmter biologischer Methoden mitunter dadurch, daß die Vergiftung selbst durch die oft charakteristischen Symptome auf die Art des Alkaloids hinwies. Gewöhnlich wird man daher nicht auf alle praktisch möglichen Alkaloide, sondern nur auf bestimmte Gruppen zu prüfen haben.

Um die Ausarbeitung von systematischen Ermittlungsverfahren haben sich Stas (1850), Erdmann und v. Uslar (1861), Dragendorff (1872) verdient gemacht. Das heute meist benutzte Verfahren wird nach Stas-Otto¹ bezeichnet. In der Hauptsache beruht es darauf, daß die weinsauren Salze der Alkaloide in verdünntem Alkohol und Wasser löslich sind, sich aber durch Äther aus solchen Lösungen erst nach Zusatz von Alkalien ausschütteln lassen. Eine Ausnahme bilden schwach basische Alkaloide, die auch in Gegenwart von Säuren in den Äther gehen, wie z. B. Colchicin und Veratrin. Andererseits werden Alkaloide wie Morphin oder Cephaelin in Gegenwart ätzender Alkalien von Äther nicht aufgenommen, da sie ätherunlösliche Alkali-Verbindungen bilden.

Nach dem Stas-Otto-Verfahren wird das zerkleinerte Material mit der doppelten Menge absoluten Alkohols gemischt und mit so viel Weinsäure versetzt, daß die Mischung deutlich sauer reagiert, ohne einen größeren Überschuß an Weinsäure zu enthalten. Man digeriert etwa 10–15 Minuten unter Erwärmung auf dem Wasserbade. Hat man Ursache die Gegenwart von Physostigmin zu vermuten, so geschieht die Digestion unter Lichtabschluß bei Zimmertemperatur.

Nach dem Erkalten wird filtriert, der Rückstand mit Alkohol ausgewaschen und wieder mit weinsäurehaltigem Alkohol digeriert. Die vereinigten Filtrate werden bei mäßiger Wärme auf ein kleines Volumen eingedampft, der erhaltene dünne Sirup mit kaltem Wasser aufgenommen, von Fett und andern unlöslichen Stoffen abfiltriert, wieder zum Sirup verdunstet, der nun mit absolutem Alkohol gut verrührt wird. Der Alkohol wird in Portionen allmählich zugesetzt, bis keine weiteren Ausscheidungen mehr erfolgen. Diese enthalten Eiweißstoffe, Albumosen, Peptone, höhere Kohlenhydrate, auch anorganische Salze, während die Alkaloide als weinsaure Salze in Lösung bleiben, ebenso andere eventuell vorhandene organische Gifte (Glukoside) oder stark wirkende synthetische Arzneistoffe. Man trennt die gelöst gebliebenen Anteile durch Filtration

1) J. u. R. Otto, *Annal. d. Chem.* **100**. 44 (1856). — J. Otto, *Anleit. z. Ausmittl. der Gifte*. 7. Aufl. 1894. — Über aseptische Proteolyse der Organe und verbesserte Extraktion der Alkaloide s. R. Fabre, *Compt. rend. de l'Acad.* **180**. 966 (1925). — Über die Methode von Kippenberger s. C. Kippenberger, *Zeitschr. f. analyt. Chem.* **34**. 294 (1895). — **39**. 290 (1900). — **42**. 704 (1903).

ab, verdunstet wieder zum Sirup, nimmt mit Wasser auf, filtriert abermals falls nötig und kann die so sorgfältig vorbereitete, sauer reagierende wässrige Lösung nun zunächst mit etwa dem gleichen Volumen Äther durchschütteln.

Man läßt absitzen und trennt die ätherische Lösung von der wässerigen, die noch wiederholt ausgeäthert wird, bis der Äther nichts mehr aufzunehmen vermag. Aus dieser weinsauen Lösung gehen in den Äther nur schwache Basen über. Der Äther kann in Vergiftungsfällen Schlafmittel der Barbitursäuregruppe enthalten oder Antipyretika, wie Phenacetin, Acetanilid (Antifebrin), Spuren von Antipyrin. Auch die Alkaloide Caffein und Colchicin können hier nur in kleinsten Mengen erwartet werden. Caffein findet sich hauptsächlich im Äther- oder Chloroformauszug der mit Natronlauge oder Ammoniak alkalisch gemachten Lösung, Colchicin im Chloroformauszug nach Alkalisch-machen mit Ammoniak. Die vom Äther getrennte und durch gelindes Erwärmen von diesem gänzlich befreite Lösung wird nun mit Natronlauge deutlich alkalisch gemacht, wodurch die Basen aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt werden, bzw. solche Alkaloide, die wie Morphin Alkalisalze bilden, wieder durch das Alkali gebunden werden. Beim Ausäthern gehen nun die meisten Alkaloide in das organische Lösungsmittel; nicht aufgenommen werden außer Morphin von bekannteren Alkaloiden: Apomorphin¹, Narcein, Cytisin, Curarin. Vom Äther aufgenommen werden die flüchtigen Alkaloide Coniin und Nicotin, ferner Veratrin, Strychnin und Brucin, Atropin, Hyoscyamin, Scopolamin, Cocain, die Opiumbasen Codein, Thebain, Papaverin, Narcotin; Hydrastin, Pilocarpin, Physostigmin, Aconitin, Chinin, Emetin, Delphinin, Caffein.

Zur Erkennung dieser Alkaloide wird der Äther durch Eindunsten entfernt, der Rückstand dann noch gereinigt (durch Behandeln mit salzsäurehaltigem Wasser, Filtrieren, Alkalisch-machen, Ausziehen mit Äther oder ähnlichen Verfahren) und auf die einzelnen Alkaloide geprüft. Geruch (Coniin, Nicotin), Geschmack (Strychnin), Aussehen (Kristalle, amorphe, harzige Körper) können Hinweise geben. Vorproben mit den allgemeinen Alkaloidfällungsmitteln bestätigen, ob tatsächlich Alkaloide vorhanden sind. Dann werden die für die vermuteten Alkaloide spezifischen Farb- und Fällungsreaktionen ausgeführt.

Zur Abscheidung und Untersuchung der in alkalischer Lösung durch Äther nicht extrahierbaren Basen befreit man die Lösung durch Erwärmen vom Äther und setzt dann entweder verdünnte Salzsäure bis

1) Das nicht natürlich auftretende Apomorphin gibt sich durch die grüne Färbung der ursprünglichen, weinsauen Lösung zu erkennen. Ist Apomorphin vorhanden, dann wird die mit Ammoniak alkalisch gemachte Lösung erst mit Äther ausgezogen, um dieses Alkaloid zu entfernen.

zur sauren und dann Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zu, oder man gibt gleich etwas konzentrierte Salmiaklösung hinzu. Hierauf wird (bei Abwesenheit von Apomorphin) wiederholt mit heißem Chloroform extrahiert. In das Chloroform gehen nun Morphin, Narcein, Curarin, Solanin, Cytisin, Cinchonin, ein Teil des Berberins, Colchicins und Caffeins.

Nicht wesentlich anders verfährt man, wenn man pflanzliches Material auf die Gegenwart von Alkaloiden untersucht. Handelt es sich um die Gewinnung bekannter Alkaloide aus dem natürlichen Rohprodukt, dann verfährt man nach den gewonnenen Erfahrungen und in Kenntnis der analytischen Eigenschaften dieser Alkaloide in verschiedener Weise. Für die wichtigeren Alkaloiddrogen sind die betreffenden Methoden im speziellen Teil beschrieben worden. Vereinfachungen ergeben sich besonders für flüchtige Basen, die im Wasserdampfstrom abgetrieben werden können, nachdem das Material alkalisch gemacht wurde. Bei nichtflüchtigen Alkaloiden wird gewöhnlich das gepulverte Material mit Wasser oder verdünntem Alkohol, oder mit stark verdünnten Säuren, eventuell mit angesäuertem wässrigen Alkohol extrahiert. Bei säureempfindlichen Alkaloiden, wie Aconitin, Colchicin u. a., verwendet man mit Vorteil an Stelle von Mineralsäuren Weinsäure oder Oxalsäure. Sodann werden aus dem Extrakt vermittle eines geeigneten Alkalis die Basen in Freiheit gesetzt und mit Äther, Chloroform usw. aufgenommen.

Man kann aber auch so verfahren, daß man das fein verteilte Rohmaterial direkt mit einem milden Alkali, wie Kalkmilch oder Barytwasser, befeuchtet, dann unter Vermeidung höherer Temperatur trocknet und sodann extrahiert. Als Extraktionsmittel kommen die bekannten organischen Lösungsmittel in Betracht: Alkohol, Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Amylalkohol, Aceton, Benzol, Petroläther u. a. Sehr allgemein verwendbar sind besonders Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff, sie sind aber nicht immer ohne Einwirkung auf die Basen.¹

Die freigemachten Basen werden mit säurehaltigem Wasser aufgenommen und die beim Eindampfen der Lösung erhaltenen Salze durch Umkristallisation gereinigt. Sodann werden die Basen durch Alkali wieder abgeschieden. Die Verwendung des richtigen Alkalis ist von Wichtigkeit. Manche Alkaloide lösen sich in Ätzalkalien, werden erst durch deren Carbonate gefällt, einzelne, wie Chinin, lösen sich in Ammoniak usw. Es kann daher durch zweckmäßige Anwendung verschiedener Alkalien bereits auf dieser Stufe oftmals eine weitgehende Trennung der Alkaloide erzielt werden.

In einigen wenigen Fällen gelingt die Extraktion von Alkaloiden mit indifferenten Lösungsmitteln auch ohne vorhergehende Behandlung

1) E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 237. 625 (1899).

mit Alkalien. So können Aconitin, Aspidospermin, Atropin, Colchicin, Hydrastin, Narcotin, Ricinin, Veratrin und die Angosturaalkaloide direkt mit Äther bzw. Chloroform wenigstens zum Teil aus den Drogen extrahiert werden. Ob man aber aus dieser direkten Extraktionsfähigkeit auf das Vorkommen dieser Basen in freier Form schließen darf, ist unsicher. Es ist auch möglich, daß beim Behandeln mit den Lösungsmitteln die wenig beständigen Salze dieser Basen gespalten werden.

Zur Reinigung der Alkaloide bedient man sich der Behandlung ihrer Lösungen mit Tierkohle, die aber nicht nur auf die Verunreinigungen adsorbierend wirkt, sondern auch manche Alkaloide selbst hartnäckig zurückhält, weshalb in jedem Falle die Tierkohle nach der Verwendung mit saurehaltigem Wasser ausgewaschen werden muß. Auch das ausfallende Bleisulfid ist als Reinigungsmittel unter der gleichen Einschränkung zu empfehlen. Die wässerigen Pflanzenauszüge werden mit Bleiacetat gefällt, wonach die Alkaloide in Form von Acetaten, befreit von Eiweiß, Gerbstoffen, den meisten organischen Säuren usw., sich im Filtrate vorfinden. Das Blei wird mit Schwefelwasserstoff gefällt, der Niederschlag von Bleisulfid gut ausgewaschen, worauf man oft direkt zu klaren Salzlösungen gelangt, die durch Alkali zerlegt werden.

Ferner dient zur Reinigung öfteres Umkristallisieren der Rohsalze, Freimachen der Basen und Wiederaufnahme in verschiedenen Lösungsmitteln oder verdünnten Säuren.

Als wichtigstes Mittel aber, sowohl zur Reindarstellung der Gesamtalkaloide, wie auch zu ihrer Trennung, ist die Fällung mit geeigneten Reagentien anzusehen.

In der gewerblichen Alkaloidgewinnung sucht man möglichst mit leicht wiedergewinnbaren Lösungs- und Fällungsmitteln auszukommen. Bei wissenschaftlichen Untersuchungen und im analytischen Laboratorium macht man für die Gewinnung der Alkaloide wie für jene der verbreiteten Basen namentlich von den komplexen Säuren Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und Silicowolframsäure Gebrauch. Oder man verwendet eine zweite Gruppe von Fällungsmitteln, wie Kaliumquecksilberjodid oder Kaliumwismutjodid. Die meisten andern Fällungsmittel dienen vornehmlich zur Trennung der Alkaloide in speziellen Fällen. So findet man oft recht ungleich lösliche Platin-, Gold- oder Quecksilberdoppelsalze, ungleiche Löslichkeiten der Verbindungen mit Nitrophenolderivaten (Pikrinsäure, Pikrolonsäure usw.).

Neben diesen Alkaloid-Fällungsmitteln, die also teils zur Abscheidung und Reinigung von Alkaloiden dienen, teils aber auch zu deren Erkennung (Löslichkeit, Kristallgestalt, Schmelzpunkt usw.), sind für letzteren Zweck auch eine ganze Reihe von Reagentien in Verwendung oder in Vorschlag gebracht worden, die mehr oder weniger charakteristische Farbreaktionen geben.

Unter den Alkaloid-Fällungsmitteln¹ seien genannt:

Platinchlorid, Platinchlorwasserstoffsäure, H_2PtCl_6 , gibt meist gut kristallisierende, hellgelb bis dunkelorange gefärbte Fällungen, oft erst auf Zusatz von Alkohol. In Salzsäure oft leichter löslich als in Wasser.

Goldchlorid, HAuCl_4 , goldgelbe, meist gut kristallisierbare, oft anfänglich ölige Fällungen, oft nur in sehr konzentrierter Lösung entstehend.

Quecksilberchlorid, Sublimat, HgCl_2 , weiße, kleinkristallinische Fällungen.

Kaliumquecksilberjodid, gewöhnlich Mayers Reagens genannt, nach F. Mayer (1865). Auch nach Valser, ferner nach Böhm, Brücke, Carpenne, Cossa, Delfs, Grove, Masin, v. Planta, Tanret, Toulet, de Vrij, Winkler bezeichnet. Allgemeines Fällungsmittel; gibt weiße bis gelblichweiße Niederschläge, die in Wasser und verdünnter Salzsäure nicht löslich sind.²

Kaliumcadmiumjodid, Marmés Reagens (Lepage, Verven), gibt ähnliche Fällungen.

Kaliumwismutjodid, Dragendorffs oder Krauts Reagens. Gelbe oder orangerote bis rubinrote Fällungen, die oft kristallinisch werden. Das Reagens gibt mit vielen Basen fast quantitative Niederschläge, wenn es nach der Vorschrift von Kraut³ hergestellt wird. Modifikationen nach Tresh und nach Mangini (Jodkalium und Jodwismut in konz. Salzsäure).

Jodjodkalium, meist Wagners oder Bouchardats Reagens genannt (Hilger, Kippenberger), erzeugt sehr dunkle, kristallinische oder flockige Niederschläge. Ähnlich verhält sich Brombromkalium.

Jodjodwasserstoffsäure, Selmis Reagens. Eine Lösung von Jod und Jodwasserstoffsäure in Schwefelsäure ist Jörgensens Reagens.

1) Über die Fällbarkeit von Kohlenhydraten und Glukosiden durch Alkaloid-Fällungsmittel s. L. Rosenthaler, Pharm. Acta Helv. **3**, 93 (1928).

J. Gadamer empfiehlt in seinem Lehrbuch für die Ausmittelung in Vergiftungsfällen sich nur je eines der Fällungsmittel der verschiedenen Gruppen zu bedienen, und zwar aus der Gruppe der einfachen Säuren der Gerbsäure, aus jener der komplexen Metallsalze des Wismutjodidjodkaliums und von den komplexen Schwermetallsäuren der Phosphormolybdänsäure. Letztere gibt in der Regel die empfindlichste Fällung, während Tannin am wenigsten empfindlich ist und z. B. auch mit Morphin nur undeutliche Niederschläge liefert.

2) Darstellung einiger Alkaloid-Quecksilberjodide s. M. François u. L. G. Blanc, Bull. Soc. chim. (4) **31** 1304 (1922).

3) K. Kraut, Annal. d. Chem. **210**, 310 (1881). — S. a. E. Jahns, Arch. d. Pharm. **235**, 151 (1897). — Über kristallisierte Alkaloid-Wismutjodide s. a. M. François u. L. G. Blanc, Bull. Soc. chim. (4) **33**, 333, 640 (1923).

Pikrinsäure, $C_6H_2OH(NO_2)_3$ (Kemp 1841, Hager 1869, Esbach, Flückiger). Gelbe, oft kristallinische Fällungen. In vielen Fällen sehr empfindlich. Nicht gefällt werden wenig konzentrierte Lösungen von Aconitin, Atropin, Morphin.

Pikrolonsäure, 1-p-Nitrophenyl-3-methyl-4-nitro-5-pyrazolon, von L. Knorr und Bertram 1892 dargestellt, von Matthes und Rammstedt¹ zur Bestimmung von Basen empfohlen, nachdem L. Knorr diese Säure zur Charakterisierung des Aminoäthylalkohols verwendet hatte (1897).

Zahlreiche aromatische Nitroverbindungen wurden von Rosenthaler und Görner² auf ihre Eignung als Alkaloidfällungsmittel geprüft, so isomere Nitrophenole, Di- und Trinitrophenole, Nitrokresole, Nitronaphthole u. a. Unter diesen ist das der Pikrinsäure ähnliche Trinitroresorcin oder Styphninsäure zur Charakterisierung der Pyrrolbasen des Hämopyrrolgemisches angewendet worden.³

Über Brenzcatechinarsensäure als Alkaloidreagens s. Weinland und Heinzler⁴; über Anthrachinonsulfosäuren s. Zimmermann.⁵ Nach Rosenthaler⁶ gibt Rufiansäure (Chinizarinsulfosäure) mit fast allen Alkaloiden zum Teil noch bei sehr hohen Verdünnungen Fällungen, doch sind diese, wenn überhaupt kristallinisch, wenig charakteristisch.

Gerbsäure, Tannin (Henry). Gibt farblose oder gelbliche amorphe Niederschläge.⁷

Phosphormolybdänsäure, Sonnenscheins Reagens (1857), (de Vrij) und

Phosphorwolframsäure, Scheiblers Reagens (1860), fällen beinahe alle Alkaloide. Die Fällungen sind oft quantitativ. Die Reaktion mit Phosphorwolframsäure ist ungemein empfindlich, besonders für Chinin und Strychnin. Sie gibt meist weiße, feinkristallinische, zuweilen gallertartige, allmählich kristallinisch werdende Niederschläge, die in verdünnten Säuren unlöslich sind.

Phosphorantimonsäure (Fr. Schulze 1859), gibt weiße Niederschläge, mit Brucin rosenrot; sehr empfindlich für Atropin.

Siliciumwolframsäure (Bertrand, Godeffroy, Laubheimer, Javillier) gibt unlösliche Niederschläge; in vielen Fällen sehr empfindlich.⁸

1) H. Matthes u. O. Rammstedt, Arch. d. Pharm. **245**. 112. (1907).

2) L. Rosenthaler u. P. Görner, Zeitschr. f. analyt. Chem. **49**. 340 (1910).

3) R. Willstätter u. A. Stoll, Unters. über Chlorophyll. **1913**. S. 390.

4) B. Weinland u. J. Heinzler, Südd. Apoth.-Zeitg. **61**. 46 (1921).

5) W. Zimmermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **192**. 124 (1930).

6) L. Rosenthaler, Apoth.-Zeitg. **45**. 638 (1930). — Pharm. Zentralh. **71**. 561 (1930).

7) S. a. C. M. Fear, Chem. and. Ind. **48**. Nr. 31 (1929).

8) E. Taigner, Bestimmung von Atropin, Strychnin, Cocain, Zeitschr. analyt. Chem. **58**. 346 (1919). — A. Heiduschka u. L. Wolf, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **58**. 213

Fällungsmittel von weniger allgemeiner Anwendbarkeit sind:

Natriumsalicylat, weiße Fällung, z. B. Thebain.

Sulfocyankalium, KCNS (Artus, Gmelin, Henry) kristallinische oder amorphe Niederschläge, z. B. Codein. Von Skey zusammen mit Metallsalzen angewendet.

Ferrocyankalium, $K_4Fe(CN)_6$, gibt in saurer Lösung mit vielen Alkaloiden schwer lösliche Fällungen (Fischer). Strychnin fällt quantitativ, Brucin wird nicht gefällt (Beckurts).¹

Kaliumbichromat, $K_2Cr_2O_7$ (André), kristallinische Niederschläge: Brucin, Chinin, Cocain, Codein, Strychnin usw.

Kaliumpermanganat, $KMnO_4$, in zehntelnormaler Lösung nach Beckurts, fällt kristallinisch: Cocain, Narcein, Narcotin, Papaverin. Morphin gibt einen weißen Niederschlag von Pseudomorphin.

Wichtiger ist Permanganat zum Nachweis ungesättigter Bindungen (Baeyer), für Alkaloide besonders in schwach schwefelsaurer Lösung (Willstätter). So entfärben von den Chinaalkaloiden Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin, Cinchonamin, Cuprein die Permanganatlösung sofort, nicht aber die gesättigten Verbindungen Hydrochinin, Hydrochinidin, Cinchotin, Cinchamidin usw. Cocain wird auf eine Freiheit von Cinnamylcocain mit Permanganat geprüft. Die ungesättigte Zimtsäure-Verbindung entfärbt sofort.

Kaliumplatincyannür, $K_2Pt(CN)_4$ (Delfs, Schwarzenbach), fällt mehrere Alkaloide wie Cinchonin, Brucin.

Zinnchlorür in salzsaurer Lösung (Godeffroy), gibt kristallinische Niederschläge mit: Aconitin, Atropin, Brucin, Chinin, Cinchonin, Codein, Morphin, Veratrin u. a.

Eisenchlorid und Salzsäure (Godeffroy, Scholtz), gelbrote Niederschläge mit Aconitin, Piperin, Strychnin, Veratrin und vielen anderen. Keine Niederschläge geben: Caffein, Coniin, Morphin, Theobromin. Die Niederschläge sind in Wasser, Alkohol und verdünnten Säuren löslich. Ähnliche Fällungen gibt auch Antimonchlorid (Godeffroy).²

Chlorwasser gibt Fällungen z. B. mit Coniin.

Bromwasser (Bloxa m), gibt mit verschiedenen Alkaloiden charakteristische Fällungen oder Färbungen.

(1920). — A. Guillaume, Bestimmung von Pilocarpin und Pseudopelletierin, Bull. Scienc. pharmac. **34**, 151 (1927). — Ferenz u. David, Pharm. Post **1914**, S. 559. — Jensen, Pharm. Journ. **1913**, S. 658.

1) M. Gadreau, Journ. Pharm. et de Chim. **119**, 145 (1927). — Über Ferri- und Ferrocyanide der Alkaloide s. a. W. M. Cumming u. D. G. Brown, Journ. Soc. Chem. Ind. **44**, 110 (1925). — **47**, 84 (1928).

2) Über Alkaloiddoppelsalze mit Antimonpentachlorid s. Th. Sv. Thomsen, Zit. Chem. Zentralbl. **1911**, I. 1515.

Weitere Fällungsmittel sind: Natriumsulfantimoniat oder Schlippe-sches Salz, Na_3SbS_4 (Palm); Natriumsulfarseniat, Na_3AsS_4 ; Nitroprussid-natrium, $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}$, (Dary) u. a.

Mit Metallsalzen geben die starken Basen wie Coniin, Nicotin usw. gleich dem Ammoniak Fällungen der Hydroxyde.

Als ein ungewöhnliches Alkaloidfällungsmittel bezeichnet Toplis¹ das Kaliumcitrat, das die Alkaloide aus Tinkturen von Belladonna, Strychnos, China u. a. auszufallen erlaube.

Zur Kennzeichnung und Trennung organischer einfacher Basen, dann auch von Coniin, Atropin und Nicotin bedienten sich Pauly und Ludwig² der Imidazoldicarbonsäure.

Nach G. Florence³ läßt sich zum Nachweis der Alkaloide, auch in Eingeweiden, die Trichloressigsäure verwenden.

Nach Rosenthaler⁴ gibt Reinecke-Salz mit Alkaloiden charakteristische Kristallisationen, die für den mikrochemischen Nachweis verwertbar sind. Reinecke-Salz ist das Ammoniumsalz der Tetra-rhodanato-diammin-chromi-säure. Schon Christensen⁵ hatte gezeigt, daß dieses Reagens mit sekundären und tertiären Basen schwer lösliche Verbindungen eingeht. Solche wurden wieder studiert von Kapfhammer und Eck⁶, die das Reagens insbesondere benutzten, um Oxyprolin und Prolin damit aus Eiweißhydrolysaten (nach der Abscheidung von Arginin als Flavianat) auszufällen. Als Flaviansäure bezeichneten Kossel und Groß⁷ die 1-Naphthol-2, 4-dinitro-7-sulfonsäure, die auch zur Isolierung und Bestimmung anderer Basen, als des besonders schwer löslichen Argininflavianats benutzt werden kann.

Farbenreagentien. Salpetersäure, spezif. Gew. 1,4, gibt mit vielen Alkaloiden Färbungen. Gelb gefärbt werden Strychnin (mit Lauge nach dem Eindampfen rotviolett), Veratrin, Physostigmin, Thebain; rot-gelb Morphin, Codein, Papaverin. Farblos bleiben Aconitin, Atropin, Cocain, Caffein, Coniin, Nicotin u. a.

Nach dem Eindampfen mit konz. Salpetersäure und Befeuchten mit alkoholischer Kalilauge geben eine violette Färbung (Vitalis Reaktion)

1) W. G. Toplis, Journ. Americ. Pharm. Assoc. **11**. 343 (1922).

2) H. Pauly u. E. Ludwig, Zeitschr. f. physiol. Chem. **121**. 165 (1922). — Arch. d. Pharm. **267**. 142 (1929). — Y. Tamamushi, Journ. pharm. Soc. Japan **48**. 107 (1928). — Chem. Zentralbl. **1928** II, 2559.

3) G. Florence, Bull. Soc. chim. (4) **41**. 1097, 1242 (1927). — Schoofs, Bull. Acad. roy. méd. Belg. **7**. 832 (1927). — Zur Kritik dieser Methode N. J. Joanić, Bull. Soc. chim. biol. **12**. 1001 (1930).

4) L. Rosenthaler, Arch. d. Pharm. **265**. 319 (1927). Mit Abbildungen der Reineckeade von Alkaloiden und Cocainersatzmitteln.

5) O. J. Christensen, Journ. f. prakt. Chem. **45**. 213, 256 (1892).

6) J. Kapfhammer u. R. Eck, Zeitschr. f. physiol. Chem. **170**. 294 (1927). — J. A. Smorodinzew, ebd. **189**. 7 (1930).

7) A. Kossel u. R. E. Groß, ebd. **135**. 170 (1924).

Atropin, Hyoscyamin, Scopolamin. Nach Kunz-Krause¹ geben diese Reaktion alle heterocyklischen Verbindungen, die eine NCH_3 -Gruppe enthalten, die zwischen CH - bzw. CH_2 -Gruppen liegt. Die Reaktion beruht in diesen Fällen auf der Bildung von Carbylamin. Sie läßt sich zum Nachweis von Methylimid verwerten. Der bei der Vitalischen Reaktion auftretende eigentümliche Geruch rührt vom entstandenen Methylcarbylamin (Methylisocyanid), $\text{CH}_3-\text{N}\equiv\text{C}$, her.²

Brucin in konz. Schwefelsäure gelöst gibt mit Salpetersäure, nicht aber mit salpetriger Säure, eine intensive Rotfärbung (Lunge-Lwoff). Die Reaktion ist zum Nachweis sehr geringer Mengen von Salpetersäure, in Trinkwässern etwa, sehr brauchbar. Nach Nicholson ist die Färbung bei einer Salpetersäurekonzentration von 1:10000000 noch bemerkbar.

Schwefelsäure, reine, konzentrierte, löst viele Alkaloide mit mehr oder weniger charakteristischer Färbung. Farblos bleiben Apomorphin, Brucin, Codein (beim Erwärmen bläulich), Cytisin, Physostigmin, Yohimbin u. a.

Sehr viel verwendet werden zur Identifizierung der Alkaloide aus Schwefelsäure mit Zusätzen bestehende Reagentien, die meist nach Autoren benannt sind.

Erdmanns Reagens ist konzentrierte Schwefelsäure mit wenig Salpetersäure; wird sehr viel verwendet.

Ebenso erhält man charakteristische Färbungen mit Schwefelsäure und wenig Kaliumnitrit (Arnold-Vitali), Schwefelsäure mit wenig Kaliumpermanganat (Wenzells Reagens).

Molybdänschwefelsäure, Fröhdes Reagens (Buckingham, Loof), besonders empfindlich und charakteristisch für Morphin (blauviolett) und Hydrastin (olivengrün).

Vanadinschwefelsäure, Mandelins Reagens (Johannson, Kundrát), besonders geeignet zum Nachweis von Strychnin (von blau nach rot), Hydrastin (rot).

Formaldehydschwefelsäure, Marquis' Reagens (Kentmann, Kobert, Linke), zum Nachweis von Morphin und seinen Derivaten.

1) H. Kunz-Krause, Pharm. Zeitg. **43**. 828 (1898). — Apoth.-Zeitg. **13**. 811 (1898).

2) Nach P. Hardy, Journ. Pharm. et Chim. (7) **24**. 325 (1921). — **26**. 172 (1922), kommt die Reaktion von Vitali einzig jenen Alkaloiden zu, die Ester von Säuren der Tropasäurereihe darstellen. Reines Cocain gibt nur eine gelbe Färbung, Tropacocain, Benzoyl- und Cinnamylegonin, Cinnamylcocain geben ockergelbe Färbungen, die beim Erwärmen ins Bräunliche übergehen. Dagegen gibt die α -Truxillsäure (γ -Isatropasäure) die Reaktion, die daher unreines Cocain anzeigt. Entgegen älteren Angaben gibt auch reines Veratrin die Reaktion nach Vitali nicht.

Perhydrol (Wasserstoffsuperoxyd, 30proz.) und Schwefelsäure färben Chinin intensiv gelb, Nicotin dunkelbraun, Strychnin purpurrot, Cocain, Atropin und Scopolamin laubgrün.¹

Ammoniumpersulfat, $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, und Schwefelsäure, (Orlow-Horst).

Kaliumbichromat, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, und Schwefelsäure, Luchinis Reagens (Hamlin).

Perchlorsäure, HClO_4 , in etwa 20proz. Lösung, Fraudes Reagens. Aspidospermin wird rot, Brucin weinrot, Strychnin gelbrot gefärbt.

Ceroxyduloxyd, Ce_2O_3 , und konzentrierte Schwefelsäure (Sonnenchein) färbt Atropin gelb, ebenso Brucin, Chinin, Cocain, Morphin usw., Strychnin blau, dann kirschrot.

Selenschwefelsäure, selenige Säure in konz. Schwefelsäure (Schmiedeberg, Mecke, Schlagdenhauffen, da Silva).

Arsenschwefelsäure nach Rosenthaler und Türk.²

Rohrzucker und Schwefelsäure nach Robin, R. Schneider und Furfurol-Schwefelsäure (Neumann-Wender).

Benzaldehyd-Schwefelsäure (Melzer).

p-Dimethylaminobenzaldehyd-Schwefelsäure (Wasicky 1915, l. c.).

Vanillin und Piperonal geben mit Apomorphin, Aspidospermin, Veratrin, Codein und Morphin typische Farbenreaktionen.³

Eisenchlorid, FeCl_3 , färbt Morphin in neutraler Lösung schön blau, während Codein nicht gefärbt wird. Charakteristische Färbungen geben z. B. auch Colchicin und Cytisin.

Phosphorsäure, H_3PO_4 , (Arnold) gibt beim Eindampfen charakteristische Färbungen mit: Aconitin (violett), Coniin (grün), Nicotin (orange).

Chlorwasser und Ammoniak färben Narcein blutrot. Sehr charakteristisch ist die sogenannte Thalleiochinreaktion für Chinin (s. S. 396).

Von weiteren Reagentien seien noch genannt: Kaliumchlorat und Salzsäure nach Bloxam, Kaliumchromat nach Mezger, Chlorzink-Salzsäure nach Czumpelitz, Jorissen. Als Roussinsche Kristalle bezeichnet man die roten Nadeln eines Perjodids, die man durch Behandeln von Nicotin in ätherischer Lösung mit Jod erhält.

1) E. Schaer, Arch. d. Pharm. **248**. 458 (1910). — R. Wasicky, Zeitschr. f. analyt. Chem. **54**. 393 (1915).

2) L. Rosenthaler u. F. Türk, Zeitschr. f. analyt. Chem. **49**. 723 (1910).

3) L. van Itallie u. A. J. Steenhauer, Arch. d. Pharm. **265**. 696 (1927). — Pharm. Weekbl. **64**. 925 (1927).

Die Millonsche Reaktion mit der salpetrige Säure enthaltenden Lösung von Quecksilbernitrat geben Eiweißkörper infolge ihres Gehalts an Tyrosin (Rotfärbung beim Erhitzen). Die gleiche Reaktion geben die dem Tyrosin nahestehenden Phenolbasen wie Tyramin, Hordenin, Surinamin.

Mikroanalytische Methoden¹

Von diesen Farben- und Fällungsreaktionen sind auch die mikrochemischen Methoden ausgegangen, die über die Lokalisation der Alkaloide in Pflanzenteilen Aufschluß geben. Ausführliche Zusammenstellungen bringen hiefür die beiden wiederholt genannten Werke von Tunmann² und von Molisch.³ Diesen Bestrebungen kam in den letzten Jahren der Ausbau aller Zweige der mikrochemischen Technik zugute. Wie schon bei der Besprechung der biologischen Methoden bemerkt wurde, haben diese vielfach den Vorzug, daß der nachzuweisende Stoff sich pharmakologisch ganz anders als alle andern des zu prüfenden Materials verhält, so daß auch die Gegenwart der normalen Inhaltsstoffe der pflanzlichen oder tierischen Gewebe und Körperflüssigkeiten den Ausfall des Nachweises nicht wesentlich stören muß. Viel ungünstiger liegen die Verhältnisse, wenn chemische Reagentien im Gewebeschnitt Fällungen, Kristallisationen, Verfärbungen erzeugen sollen, die charakteristisch genug sind, um das Alkaloid zu identifizieren. Die gestellte Aufgabe bringt aber insofern den Ausgleich, als man bei der Ermittlung der Lokalisation der Alkaloide in der Pflanze von Anfang an weiß, um welche Alkaloide es sich handelt und die geeigneten Reaktionen zunächst am vereinfachten Milieu, an den isolierten Alkaloiden oder dem Alkaloidgemisch zu studieren vermag, während die biologischen Methoden meist für die Aufklärung forensischer Fälle dienen, bei denen oft nicht einmal feststeht, ob überhaupt Alkaloide im Spiele sind.

1) V. A. Poulsen, Botanische Mikrochemie. Kassel 1881. — W. Behrens, Hilfsb. z. Ausführ. mikrosk. Unters. in bot. Laborat. Braunschweig 1883. — A. Zimmermann, Die bot. Mikrotechnik. Tübingen 1892. — O. Richter, Fortschritte d. bot. Mikrochemie seit Zimmermanns „Bot. Mikrotechn.“ Zeitschr. f. wiss. Mikrosk. 22. 194 (1905). — H. Behrens, Mikrochem. Analyse organ. Verb. 1895. — H. Behrens u. C. Kley, Mikrochem. Analyse. 1915. — F. Emich, Lehrb. d. Mikrochemie. Wiesbaden 1911. — Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. I. 3. S. 45 (1921). — J. Donau, Die Arbeitsmeth. d. Mikrochemie. Stuttgart 1913. — Ch. H. Stephenson, Some microchem. tests for alkaloids. Philadelphia 1921. — H. Zörnig, Tabelle z. mikroskop. Best. d. offizin. Drogenpulver. 2. Aufl. Berlin 1925. — A. Mayrhofer, Mikrochemie d. Arzneimittel u. Gifte. 2. Teil. 1928. — L. Rosenthaler, Apoth. - Zeitg. 44. 40 (1929). Mikroidentit.-Reaktionen der in das D. A. B. 6 aufgenommenen Alkaloide. — E. Kratzmann, Mikrokosmos 1922/23, H. 7.

2) O. Tunmann, Pflanzenmikrochemie. Berlin 1913 (Alkaloide s. S. 262—339).

3) H. Molisch, Mikrochemie d. Pflanze. 2. Aufl. Jena 1921 (Alkaloide s. S. 283 bis 328). — Tabellen über die Grenzwerte der mikrochemischen Reaktionen einiger Alkaloide s. A. Heiduschka u. N. J. Meisner, Arch. d. Pharm. 265. 455 (1927).

Man hat in den letzten Jahren, nicht zuletzt um auch auf andern Gebieten chemischer Arbeit Geld und Zeit zu sparen, Methoden ersonnen und geübt, um mit immer winzigeren Materialmengen auszukommen. Ein bemerkenswertes Beispiel findet man in den Nachträgen, wo wir die Aufklärung eines weiteren Bakterienfarbstoffs, des Chlororaphins, beschreiben. Diese ausgedehnte Untersuchung ist in allen Teilen mit so geringen Substanzmengen durchgeführt worden, daß die Forscher mit den ihnen überlassenen ca. $\frac{1}{4}$ g, die seinerzeit Lasseur gewonnen hatte, auskamen.

E. Spät und seine Schüler haben mit solchen Methoden vielfach auf Grund kleinster Mengen alter Sammlungspräparate ältere Angaben richtig gestellt, ja selbst die chemische Natur der betreffenden Verbindungen festzustellen vermocht.

Verhältnismäßig schnell kommt man zum Ziele, wenn man Destillation und Sublimation benutzt, um den nachzuweisenden Stoff abzutrennen. Über Mikrodestillation siehe Gawalowski¹, Zsigmondy und Heyer², Behrens (l. c.).

Über die Resultate der Mikrosublimation ist wiederholt bei den wichtigern Drogen im speziellen Teil berichtet worden. Sie ist zuerst von Helwig³ für die Bedürfnisse des gerichtlichen Chemikers an arseniger Säure und den toxikologisch wichtigen Alkaloiden Morphin, Strychnin, Brucin, Veratrin, Aconitin, Atropin, Solanin erprobt worden. Die Methode fand aber in Deutschland wenig Beachtung, und auch die Verbesserungen englischer Forscher⁴ gerieten wieder in Vergessenheit. Erst H. Behrens (1895, l. c.) verschaffte der Mikrosublimation Anerkennung, obwohl noch recht widersprechende Resultate bezüglich der Sublimierbarkeit der Alkaloide und der Form der Sublimate veröffentlicht wurden.

Nestler⁵ konnte dann nach einem einfachen Verfahren Caffein direkt aus Teeblättern oder pulverisierten Kaffeebohnen durch Erhitzen zwischen zwei Uhrgläsern heraussublimieren. Frank⁶, Mitlacher⁷ und besonders Tunmann (l. c.) wandten die Methode mit Erfolg bei verschiedenen andern Drogen an; von alkaloidführenden Drogen gaben aber nur die Purinbasen enthaltenden (Cacao, Colanuß) brauchbare Resultate.

1) A. Gawalowski, Zeitschr. f. anal. Chem. **49**. 744 (1910).

2) R. Zsigmondy u. R. Heyer, Zeitschr. f. anorg. Chem. **68**. 169 (1910).

3) A. Helwig, Das Mikroskop in der Toxikologie. Mainz 1865.

4) W. A. Guy, Pharm. Journ. and Transact. 2. Ser. **8**. 718 (1866). — **9**. 10, 58, 106, 195, 370 (1867). — H. J. Waddington, ebd. **9**. 409 (1867). — A. Wynter Blyth, Journ. Chem. Soc. **23**. 313 (1878).

5) A. Nestler, Zeitschr. f. Unters. Nahr. u. Genußm. **4**. 289 (1901). — **5**. 245 (1902). — **6**. 408 (1903).

6) L. Frank, ebd. **6**. 880 (1903).

7) W. Mitlacher, Pharmazeut. Praxis **1906**, H. 11.

Nach Tunmann¹ erhält man meist nur flüssige oder pulverige, nicht charakteristische Sublimate, bei denen man nicht immer sicher ist, ob sie die Alkaloide in unveränderter Form enthalten. Ein wesentlicher Fortschritt war daher die Einführung der Mikrosublimation zunächst der Alkaloide selbst im luftverdünnten Raum durch Eder.² Scharfe Sublimationspunkte gibt es nicht, dagegen kann man bei gleichartiger Ausführung des Versuchs doch bemerken, daß die gleichen Alkaloide innerhalb eines bestimmten Temperatur-Intervalls das erste Sublimat geben. Dieses liegt beim

Cocain	zwischen	75—90°	Chinin	zwischen	133—148°
Atropin	„	93—110°	Narcotin	„	146—156°
Codein	„	100—130°	Brucin	„	158—175°
Solanin zwischen 168—184°					

Zur Identifizierung der Alkaloide untersuchte Eder die Sublimate unter dem Mikroskop, kristallographisch und durch mikrochemische Reaktionen. Nach ihrem Verhalten bei der Sublimation unterscheidet Eder 5 Gruppen:

1. Alkaloide, die ohne zu schmelzen sofort kristallinische Sublimate liefern: Caffein, Theobromin, Cinchonin, Solanin.

2. Die Mehrzahl der bekannten Alkaloide sublimiert zwar ohne zu schmelzen, bildet aber zunächst einen homogenen feinen Beschlag, der aus Tröpfchen besteht, die später erst in den kristallisierten Zustand übergehen: Strychnin, Morphin, salzsaures Apomorphin, Codein, Thebain, Narcotin, salzsaures Pilocarpin, Yohimbin, Cinchonidin, Chinidin, Chinin, Hyoscyamin, bromwasserstoffsäures Coniin und Arecolin.

3. Alkaloide, die ebenfalls ohne zu schmelzen sublimieren, deren aus feinen Tröpfchen bestehendes Sublimat aber nicht oder nicht immer kristallisiert. Stets tröpfchenförmig bleiben Aconitin, Delphinin, bromwasserstoffsäures Scopolamin; nicht immer kristallisieren Cocain, Brucin, Papaverin, Piperin, Atropin, Homatropin, Physostigmin, Hydrastin.

4. Alkaloide, die erst bei Temperaturen, die über dem Schmelzpunkt liegen, Sublimate geben. Diese bestehen aus Tröpfchen, die nicht kristallisieren: Narcein, Pilocarpin, Veratrin, Colchicin, Emetin.

1) O. Tunmann, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. **47**. 180 (1909). — Ber. d. pharm. Ges. **21**. 312 (1911). — Apoth.-Zeitg. **27**. 494 (1912).

2) R. Eder, Dissert. Zürich 1912. — Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. **51**. 228 (1913). — Für den Nachweis in Pflanzenteilen werden die Alkaloide erst durch ein geeignetes Lösungsmittel, z. B. Weinsäure-Alkohol extrahiert (eventuell diese Extrakte weiter im Sinne der Vorbereitung zur Stas-Otto-Methode gereinigt), die Extrakte eingedunstet und der Rückstand der Vakuum-Sublimation unterworfen. Eine Lokalisationsermittlung ist bei dieser Arbeitsweise allerdings nicht möglich.

5. Alkaloide, die, wahrscheinlich infolge Dissoziation oder Zersetzung, kein Sublimat geben. Hier nennt Eder das salzsaure Nicotin und das schwefelsaure Spartein.

Eder empfiehlt seine Methode als letzte Reinigungsprozedur der Alkaloidrückstände bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen. Die Farbenreaktionen fallen dann sehr klar aus. Es lassen sich so noch 0,01 mg Strychnin und Morphin nachweisen. In Vergiftungsfällen gestattet die Methode eine rasche Durchführung der Prüfung der verdächtigen Droge, des Mageninhalts usw. auf die Art des Giftes und kann eventuell noch rechtzeitig zur Verwendung des wirksamsten Gegenmittels führen.¹

Die Sublimationsmethode ist von Keeser² neuerdings zur Erforschung pharmakologischer Fragen herangezogen worden, so zum Nachweis der Verteilung von Schlafmitteln im Zentralnervensystem, ebenso von Alkaloiden wie Caffein, Morphin, Harmin, Strychnin, Chinin, Bulbocapnin. Die verschiedenen Hirnteile der Versuchstiere wurden nach Stas-Otto verarbeitet und die alkaloidhaltige Lösung in eine Sublimationskammer eintropfen gelassen. Caffein wurde in allen Hirnpartien gefunden, Morphin reichlich im Zwischenhirn und in den Großhirnhemisphären, die Dialkylbarbitursäuren hauptsächlich im Thalamus und im Corpus striatum.

Von andern physikalischen Mikromethoden seien genannt: die Mikropolarisation nach E. Fischer³, die Mikromolekulargewichtsbestimmung nach Fr. Pregl⁴, G. Barger⁵, R. Rast.⁶

Vorzüglich ausgearbeitet und auch für die Analyse seltenerer Basen in immer allgemeinerer Anwendung ist die Mikro-Elementaranalyse, wie sie von dem kürzlich verstorbenen Nobelpreisträger Fr. Pregl⁷

1) Über Mikrosublimation von Alkaloiden s. a. A. Heiduschka u. N. J. Meisner, Arch. d. Pharm. **261**. 102 (1923). Dort auch über Mikroextraktionen. — H. Beckmann, Pharmaz. Zeitg. **1928**, S. 1165. — **1929**, S. 28. — Über einen neuen Mikrosublimations-Apparat s. R. Kempf, Zeitschr. f. analyt. Chem. **62**. 284 (1923).

2) E. u. J. Keeser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **127**. 230 (1928). — **147**. 360 (1930). — O. Ehrismann, ebd. **136**. 113 (1928). — A. Tardieu u. F. Lagarce, Bull. génér. de Thérap. **181**. 170 (1930).

3) E. Fischer, Ber. d. d. chem. Ges. **44**. 129 (1911). — Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **5**. 572 (1911). — J. Donau, Monatsh. f. Chem. **29**. 333 (1908).

4) H. Lieb, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. III. A S. 723 (1925).

5) G. Barger, ebd. S. 729, 742.

6) R. Rast, ebd. S. 754. Über Mikro-Schmelzpunktsbestimmung s. O. Lehmann, Das Kristallisationsmikroskop. Braunschweig 1910. — Ergebn. d. Physiol. **16**. 261 (1918).

7) Fr. Pregl, Die quantitative organische Mikroanalyse 3. Aufl. Berlin 1930. — Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. **5**. 1307 (1912). — H. Lieb, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. I. 3, S. 325 (1921). — V. Dubsky, Vereinfachte Mikroelementaranalyse organischer Substanzen. Leipzig 1917. — Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. I. 3, S. 393 (1921). — K. Funk, Mikroanalyse nach der Mikro-Dennstedt-Methode. München 1925.

in Graz ausgearbeitet wurde. Es wurden nach diesen verschiedentlich modifizierten Methoden unter anderem auch die Makromethoden der Stickstoffbestimmung nach Dumas und nach Kjeldahl in Mikromethoden nachgeahmt, weiter die Bestimmungsmethoden für Methyl am Sauerstoff und am Stickstoff.¹

Zum Nachweis bestimmter Alkaloide wurden die meisten der früher erwähnten Fällungs- und Farbreagentien auf ihre Brauchbarkeit für Mikromethoden geprüft. Näheres bei V. Grafe² und bei H. Bauer.³ Aus der neueren Literatur seien im folgenden die bemerkenswertesten Veröffentlichungen genannt.

A. Grutterink⁴ prüfte in einer ausführlichen Untersuchung die Verwendbarkeit vieler organischer Säuren, die als Ammoniumsalze verwendet wurden, für die mikrochemische Analyse von Alkaloiden und Drogen. Er berücksichtigte dabei vornehmlich die von H. Behrens (l. c.) ausgearbeiteten Methoden. Brauchbar erwiesen sich besonders aromatische Nitrocarbonsäuren, Oxybenzoesäuren, β -Naphthalinsulfosäure für Strychnosbasen, Hydrastin u. a.

Bolland⁵ veröffentlichte mikrochemische Studien an 34 Alkaloiden. Tunmann⁶ prüfte die Lokalisation der Columboalkaloide mit Alkalijodid und durch Mikrosublimation. Er studierte ferner mikrochemische Fällungen von Alkaloiden aus Lösungen mittels Chlorzinkjodlösungen.⁷

Jodsäure wurde in der Mikrochemie von Denigès⁸ zuerst, dann

1) Mikro-Dumas nach Pregl, Dubsky (l. c.). — Mikro-Kjeldahl s. F. Pilch, Monatsh. f. Chem. **32**. 26 (1911). — Pregl (l. c.). — E. Abderhalden u. A. Fodor, Zeitschr. f. physiol. Chem. **98**. 190 (1917). — A. Fodor, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. I. 3. S. 417 (1921). — Mikro-Zeisel nach Pregl s. bei H. Lieb (l. c. S. 535), ebenso die Umformung der Methylimid-Bestimmung nach Herzig-Meyer in eine Mikromethode. Letztere wurde verbessert von S. Edlbacher, Zeitschr. f. physiol. Chem. **101**. 278 (1918). — Über Mikro-v. Slyke zur Bestimmung freier Aminogruppen s. D. D. v. Slyke, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. I. 7, S. 275.

2) V. Grafe, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. I. 9, S. 40 (1920).

3) H. Bauer, Analytische Chemie der Alkaloide. Berlin 1921, S. 82. — Außer diesem wiederholt zitierten Werk sei von zusammenfassenden Darstellungen über Analyse der Alkaloid-Drogen und Alkaloide noch genannt: Allens Commercial Organic Analysis. Bd. 7. The Vegetable Alkaloids. 5. Ausg. London 1929. — L. Rosenthaler, Pharmaz. Analyse. 1922. — H. T. Liem, Über die Reinheitsprüfung offizineller Alkaloide. Dissert. Zürich 1930.

4) A. Grutterink, Dissert. Rotterdam 1910. — Zeitschr. f. analyt. Chem. **51**. 175 (1911).

5) A. Bolland, Monatsh. f. Chem. **29**. 965 (1908). — **32**. 117 (1911). — s. a. E. B. Putt, Journ. Ind. and Eng. Chem. **4**. 508 (1912). — R. Wasicky, Zeitschr. allgem. österr. Apoth.-Ver. **52**. 35 (1914).

6) O. Tunmann, Apoth.-Zeitg. **27**. 268 (1912).

7) O. Tunmann, ebd. **32**. 76 (1917).

8) G. Denigès, Compt. rend. de l'Acad. **170**. 997. — **171**. 177 (1920).

von Bolland und von Rosenthaler¹ speziell für den Nachweis von Alkaloiden angewandt. Charakteristische Kristallbildungen liefern Strychnin, Cinchonin, Morphin, Codein, Hydrastinin, Narcein. Perchlorsäure hat Denigès² zum Nachweis von Alkaloiden gut brauchbar gefunden, was Cordier³ bestätigen konnte. Nach Rosenthaler⁴ geben bemerkenswerte Perchlorate Aconitin, Brucin, Hydrastinin, Morphin und Strychnin, deren Mikrokristalle abgebildet werden. In der gleichen Arbeit werden auch die Resultate mikrokristallographischer Studien mit Diamino-tetranitro-kobalti-Kalium⁵, Kalium-Kupfer-Bleinitrit, $K_2PbCu(NO_3)_6$, $K_2Na[Co(NO_2)_6]$ und mit Nitraten beschrieben. Als Nitrate lassen sich mikrochemisch nachweisen Aconitin, Strychnin und Brucin. Charakteristische kristallinische Niederschläge geben einige Alkaloide nach Arreguine und Amadeo⁶ auch mit Bleitetrachlorid und konz. Salzsäure; so lassen sich Cocain und Strychnin mikrochemisch prüfen.

Über die mikroanalytische Verwendung der kristallinen Alkaloidfällungen mit Kaliumwismutjodid s. Espinos.⁷ Kaliumquecksilberjodid verwendete Yllner⁸ zum mikroanalytischen Nachweis von Alkaloiden in Leichenteilen. Daß Rosenthaler das Reinecke-Salz zum mikrochemischen Alkaloidnachweis heranzog, wurde oben schon angeführt. Nach Niethammer⁹ eignet sich dieses Reagens in einigen Fällen zur Charakterisierung von Alkaloiden, nicht aber zum Nachweis in Pflanzengeweben. Über mikrochemische Reaktionen zum Nachweis von Brucin, Caffein und Ephedrin s. Glycart¹⁰, von Cocain, Strychnin, Chinin und Morphin s. Lander¹¹, von Hydrastin, Berberin, Aconitin, Cytisin s. Wagenaar.¹² Die Studien dieses Autors sind bei den einzelnen Alkaloiden schon wiederholt genannt worden, ebenso jene von G. Klein und dessen Mitarbeitern.

Physikalisch-analytische Methoden¹³

Hierher kann die früher beschriebene stalagmometrische Methode nach J. Traube (s. S. 942) gezählt werden (kapillartitrimetrische, Tropfen-

- 1) L. Rosenthaler, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **59**, 477 (1921).
- 2) G. Denigès, Ann. Chim. analyt. appl. **22**, 103 (1907).
- 3) V. Cordier, Monatsh. f. Chem. **43**, 525 (1922).
- 4) L. Rosenthaler, Schweiz. Apoth.-Zeitg. **61**, 117 (1923).
- 5) Alkaloidfällungen mit diesem Reagens gab zuerst an F. Ephraim, Ber. d. d. chem. Ges. **54**, 381 (1921).
- 6) V. Arreguine u. F. Amadeo, Ann. Chim. analyt. appl. (2) **12**, 165 (1930).
- 7) G. Espinos, Ann. de méd. lég. **7**, 213 (1927).
- 8) C. A. Yllner, Arkiv f. Kemi, Min. Geol. **9**, 1 (1924).
- 9) A. Niethammer, Biochem. Zeitschr. **213**, 138 (1929).
- 10) C. K. Glycart, Journ. Assoc. offic. agric. Chem. **13**, 315 (1930).
- 11) G. D. Lander, Analyst. **55**, 474 (1930).
- 12) M. Wagenaar, Pharm. Weekbl. **67**, 57, 77, 165, 205 (1930).
- 13) Th. Sabalitschka, Handb. d. biolog. Arbeitsmeth. IV. 7. I. S. 612 (1923).

zählmethode). Ebenso kann die Mikrosublimation (s. S. 972) hierher gerechnet werden. Ein Verfahren zur Identifizierung kristallinischer Alkaloide mit Hilfe des Polarisations-Mikroskops und der Immersionsmethode beschrieb Keenan.¹ Kley² und Bolland (l. c.) haben für die wichtigeren Alkaloide die Brechungsindices bestimmt, und zwar läßt sich dies mittels des Polarisationsmikroskops nach dem „Einbettungsverfahren“ auch an Mikrosublimaten ausführen.

Die Farbenreaktionen hat man, vorläufig mit wenig Erfolg, auch durch nähere physikalische Untersuchung, so durch die spektroskopische Analyse³, präzisieren wollen. Dagegen hat neuerdings A. Andant⁴ die Fluoreszenzspektren von Alkaloiden in Pulverform verfolgt. Er photographierte die Spektren und photometrierte die Aufnahmen. Mit Welle 3130 belichtet, fluorescieren z. B. Chinin und Cinchonin, Brucin sehr schwach, Strychnin nicht; Caffein und Theobromin leuchten ganz gleich, verschieden aber mit Welle 2537. Andant meint, daß sich wohl immer eine erregende Frequenz finden lassen wird, die ein charakteristisches, analytisch verwendbares Fluoreszenz-Spektrum liefert. Bei diesem Verfahren kann man mit winzigen Substanzmengen auskommen.

Die Fluoreszenz der Alkaloide zwecks Anwendung bei toxikologischen Untersuchungen hat Robert Heller⁵ systematisch geprüft. In der folgenden Zusammenstellung nach R. Heller bedeuten I, II, III sehr starke, mittelstarke und schwache Intensität des Fluoreszenzlichtes.

Weißes Luminiscenzlicht:

Aconitin	I blautichig	Pilocarpin	II blautichig
Atropin	II „	Delphinin	I grünlichwei
Veratrin	II „	Colchicin	I „
Cocain	I blaugrünstichig	Hyoscyamin	III „

Graues Luminiscenzlicht:

Cinchonin	III rötlich	Codein	III grau
Cinchonidin	III violettgrau	Thebain	III bläulichgrau

Gelbes Luminiscenzlicht:

Berberin	I hellgelb	Pilocarpin	III bräunlich
Emetin	II gelb	„Ergotin“	III „

1) G. L. Keenan, Journ. Amer. pharm. Assoc. **16**. 837 (1927).

2) P. Kley, Zeitschr. f. analyt. Chem. **43**. 160 (1904).

3) O. Brasche, Dissert. Dorpat 1891. — Die Spektroskopie benutzt man zum Nachweis des Mutterkorns, auf dem Nachweis des nichtalkaloidischen Farbstoffs beruhend.

4) A. Andant, Compt. rend. de l'Acad. **184**. 1068. — **185**. 713 (1927).

5) R. Heller, Intern. Zeitschr. f. phys. chem. Biol. **2**. 397 (1916). — P. W. Danckwortt, Luminiscenz-Analyse im filtrierten ultravioletten Licht. 2. Aufl. Leipzig 1929. — P. W. Danckwortt u. E. Pfau, Arch. d. Pharm. **265**. 68 (1927). — E. Bayle u. R. Fabre, Compt. rend. de l'Acad. **178**. 2181 (1924). — **180**. 605 (1925).

Grünes Luminiscenzlicht:

Narcein	II	Narcotin	III
---------	----	----------	-----

Blaues Luminiscenzlicht:

Caffein	I weißblau	Strychnin	II graublau
Theobromin	I hellblau	Brucin	III „
Apomorphin	II „	Morphin	III hellblau, violettstichig
Chinin	II weißblau		

Violettes Luminiscenzlicht:

Hydrastin II, Physostigmin II, Papaverin III (alle bläulichviolett).

R. Heller hat auch in einer Tabelle gezeigt, wie sich die Alkaloide mit ihren Luminiscenzfarben gemäß dem Stas-Otto-Verfahren einordnen. Im allgemeinen wird die Stärke des Luminiscenzlichtes durch die Salz- bildung vermindert. Es fluorescieren die Chininsalze der Schwefelsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und Weinsäure, nicht aber jene der Salzsäure. Dagegen ist beim Chlorhydrat des Papaverins die Inten- sität gesteigert und die Fluoreszenzfarbe geändert.

Bemerkenswert und längst bekannt ist besonders die blaue Fluores- cenz des Chinins. Unter den Cocain-Ersatzmitteln ist durch eine solche Fluoreszenz einzig das Percain ausgezeichnet; es ist auch das einzige, das sich vom Chinolin ableitet. Analytisch interessant war bisher außer der Fluores- cenz des Chinins noch die starke Erhöhung der Fluoreszenz beim Über- gang des Hydrastins in Hydrastinin, ferner die eosinrote Fluoreszenz im auffallenden Licht von Physostigminlösungen, die man mit Ammoniak eindampfte, dann in Alkohol (blau) aufnahm und mit Essigsäure versetzte.

Die Extrakte von Alkaloiddrogen geben mitunter analytisch be- merkenswerte Fluoreszenz-Erscheinungen, die aber nicht auf die Alka- loide zurückzuführen sind. Die giftigen Solanaceen der Tropingruppe, sowie das Gelsemin enthaltende Gelsemium sempervirens verdanken die Fluorenszenz ihrer Auszüge dem Scopoletin (Äsculetin-methyläther). Alkoholische Auszüge von ungeröstetem Pulver der Colanuß geben blau- grüne Fluoreszenz.

Colorimetrisch lassen sich einige Basen quantitativ bestimmen, so Adrenalin nach Folin¹ auf Grund der tiefblauen Lösung, die selbst stark verdünntes Adrenalin auf Zusatz von Phosphorwolframsäure und überschüssiger, gesättigter Sodalösung liefert. Ähnliche Reaktionen geben auch andere leicht oxydierbare Basen, die dabei die Phosphorwolfram- säure (oder Phosphormolybdänsäure) reduzieren.

Nach Mai und Rath² läßt sich die Violettfärbung, die Morphin mit Formaldehyd-Schwefelsäure (Marquis Reagens) liefert, zu einer sehr

1) O. Folin, W. B. Cannon u. W. Denis, Journ. Biol. Chem. **13**. 477 (1912).

2) C. Mai u. C. Rath, Arch. d. Pharm. **244**. 300 (1906).

empfindlichen colorimetrischen Morphinbestimmung verwerten. Die Methode gestattet bis 0,03 mg Morphin festzustellen. Eine andere colorimetrische Morphinbestimmungsmethode beschrieb P. Fleischmann¹, bei welcher das Alkaloid mit Phosphormolybdänsäure gefällt und der Niederschlag in konz. Schwefelsäure gelöst wird, die eine der Fröhdeschen ähnliche Farbreaktion eintreten läßt. Die colorimetrische Morphinbestimmung von Guyot² beruht auf der Apomorphin-Reaktion von Grimbert und Leclère, jene von Magendie³ auf der Farbreaktion mit Wasserstoffsuperoxyd, Ammoniak und Kupfersulfat, die eine rosenrote bis intensiv rote Färbung geben. Schwierig ist die genügende Entfärbung von Opiumpräparaten.

Die bis 1922 beschriebenen colorimetrischen Alkaloidbestimmungen hat P. Herzig⁴ zusammengestellt und kritisch besprochen. Danach haben sich diese Methoden vor allem deshalb nicht eingebürgert, weil sie umständliche Reinigungsoperationen erfordern, sobald das Alkaloid in organischem Material bestimmt werden soll. Rojahn und Seifert⁵ suchen nun die Schwierigkeiten, die die Verwendung der allgemeinen Fällungsreagentien zur gravimetrischen und maßanalytischen Bestimmung einerseits, und die älteren colorimetrischen Methoden andererseits boten, dadurch zu überbrücken, daß sie die Alkaloide zunächst mit bekannten Fällungsmitteln niederschlagen, nun aber nicht eine Farbreaktion des kaum schon genügend reinen Alkaloids zur Colorimetrie, sondern das Fällungsmittel hiezu verwenden. Die Niederschläge wurden durch Auswaschen gereinigt und dann zerlegt. Gute Erfolge wurden erzielt bei Chinin, Cinchonin, Strychnin und Emetin unter Verwendung von Pikrinsäure, Kieselwolframsäure, Phosphorwolframsäure. Mit Mayers Reagens ließen sich von diesen 4 Alkaloiden nur Strychnin und Emetin bestimmen. Colorimetrisch wurde verglichen im ersten Falle die Pikrinsäure als Ammoniumpikrat, die komplexen Wolframsäuren als Wolframblau und Mayers Reagens in Form von kolloidal gefälltem Quecksilbersulfid.

Nach Jones⁶) kann man indirekt Alkaloide auch colorimetrisch bestimmen, indem man sie durch Zugabe eines gemessenen Überschusses von Gallotannin fällt und letzteren colorimetrisch bestimmt.

Eine nephelometrische Methode ist die Bestimmung des Chinins nach Sterkin und Helfgat.⁷ Hier wird die Lösung des extrahierten und gereinigten Alkaloids mit einem Arsenmolybdänreagens versetzt und die entstandene Trübung mit einer Standardtrübung verglichen.

1) P. Fleischmann, Biochem. Zeitschr. **208**. 368 (1929).

2) Fr. Guyot, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux. **67**. 88 (1929).

3) M. L. Magendie, Journ. Pharm. Chim. (8) **8**. 551 (1928).

4) P. Herzig, Arch. d. Pharm. **259**. 297 (1922).

5) C. A. Rojahn u. R. Seifert, Arch. d. Pharm. **268**. 499 (1930).

6) A. E. Jones, Analyst **53**. 429 (1928).

7) S. P. Rona, Prakt. d. physiol. Chem. II. S. 671 (1929).

Quantitative chemische Bestimmungsmethoden¹

Hier soll noch dasjenige dargestellt werden, was man allgemeines über die Bewährung von gravimetrischen und titrimetrischen Bestimmungsmethoden sagen kann. Im vorigen Abschnitt ist von den ungenügenden Resultaten schon gesprochen worden, die die Anwendung des gleichen Fällungsmittels für verschiedene Alkaloide oder verschiedenes organisches Ausgangsmaterial brachte. Das ist ja auch durchaus verständlich. Verlässliche quantitative Bestimmungsmethoden müssen dem Ausgangsmaterial und den analytischen Eigenschaften der betreffenden Alkaloide ganz angepaßt sein.

Die titrimetrischen und Fällungsmethoden werden auch vielfach kombiniert. Man kann z. B. die Fällung nach der Reinigung zerlegen und einen ihrer Bestandteile titrimetrisch bestimmen, wodurch man die Wägung erspart, oder man kann das Fällungsmittel tropfenweise zusetzen und austitrieren, wieviel es von diesem bedarf, worauf ein Indikator das Auftreten eines Überschusses anzeigt.

Möglichst einheitliche Methoden werden zur Bestimmung der Alkaloide in den officinellen Drogen gewünscht. Sie sollen sich auch schnell ausführen lassen.

Die Bestimmungsmethoden des Deutschen Arzneibuches VI (1926) zeichnen sich von denen der 5. Ausgabe durch größere Einfachheit und Genauigkeit aus.² Die Droge oder die entsprechend dargestellte Lösung wird mit Äther, Chloroform oder einem Gemisch beider, je nach der Art des Materials angeschüttelt, alkalisiert, wodurch die Basen in Freiheit gesetzt werden und in das organische Lösungsmittel übergehen. Dann folgt die Trennung und Klärung der Alkaloidlösung von der wässerigen Schicht und Reinigung derselben. Dann Abdunsten der Alkaloidlösung und Vertreibung etwa vorhandenen Ammoniaks und Aminbasen, schließlich titrimetrische Bestimmung des nach dem Abdunsten des Lösungsmittels erhaltenen Rückstands.

Zur Alkalisierung kann man in den meisten Fällen Ammoniak verwenden, obwohl dieser von Äther in nicht unbeträchtlicher Menge aufgenommen wird. Da aber die Drogen ohnehin kleine Mengen von Ammoniak oder flüchtigen Aminen enthalten, die bei Verwendung eines anderen Alkalisierungsmittels doch in den Äther gehen würden, muß man ohnehin mit einem Gehalt des Äthers an Ammoniak rechnen, der aber wie die leicht flüchtigen Aminbasen beim Einengen der Alkaloidlösung (auf etwa die Hälfte) entfernt wird.

1) A. v. Korczyński, Die Methoden d. exakten, quantitat. Bestimmung d. Alkaloide. Berlin 1913. — P. Herzig, Arch. d. Pharm. **259**. 249 (1922). — R. Dietzel, Die Alkaloide und ihre quantitat. Bestimmung; in Th. Paul, Die Untersuch. d. Arzneimittel d. D. A. B. 6. Berlin 1927. — H. Bauer (l. c.).

2) Kommentar zum D. A. B. 6. Ausgabe 1926 von O. Anselmino u. E. Gilg, Berlin 1928, Bd. 1, S. 57; Bd. 2, S. 820.

Zur Titration benutzt man $1/10$ n-Lösungen und eine Bürette, die noch $1/50$ ccm abzulesen gestattet. Als Indikator dient mit wenigen Ausnahmen Methylrot (p-Dimethylamino-azobenzol-o-carbonsäure)¹, dessen Umschlagsintervall (Mischfarbe) zwischen $p_H = 4,2 - 6,3$ liegt.² Zur Titration sehr schwacher Basen wie der Mutterkornalkaloide, Narcotin und Hydrastin dient Methylorange (Umschlagsintervall $p_H = 3,1 - 4,4$). Methylrot ist noch dem Jodeosin und Hämatoxylin vorzuziehen. Es wird verwendet bei der Titration der Alkaloide der Chinarinde, der Granatwurzelrinde, der Brechnuß, der Ipecacuanhu, der Tollkirsche, des Bilsenkrauts, der Arecanuß und des Morphins im Opium.³

Gewichtsanalytisch werden nach dem D. A. B. 6 die Purinderivate Caffein und Theobromin bestimmt, ferner Colchicin in Samen bzw. Tinctura Colchici.⁴

Die folgende Zusammenstellung zeigt die Dissoziationskonstanten wichtigerer Alkaloide; dabei bedeutet K. = Kolthoff⁵, V. = Veley⁶, W. = Weisse und Meyer-Levy.⁷ Wo keine Temperatur angegeben ist, bedeutet dies bei 15°.

Aconitin	$3 \cdot 10^{-8}$ (V.)	Chinidin 2. Stufe	$3,2 \cdot 10^{-10}$ (V.)
"	$1,3 \cdot 10^{-6}$ (K.)	" "	$1,0 \cdot 10^{-10}$ (K.)
Apomorphin	$1,0 \cdot 10^{-7}$ (K.)	Chinin	$2,2 \cdot 10^{-7}$ (V.)
Atropin (18°)	$1,7 \cdot 10^{-12}$ (W.)	"	$1,08 \cdot 10^{-6}$ (K.)
" (15°)	$4,5 \cdot 10^{-5}$ (K.)	" 2. Stufe	$3,3 \cdot 10^{-10}$ (V.)
Brucin	$7,2 \cdot 10^{-4}$ (V.)	" "	$1,3 \cdot 10^{-10}$ (K.)
"	$9,2 \cdot 10^{-7}$ (K.)	Cinchonin	$1,6 \cdot 10^{-7}$ (V.)
" 2. Stufe	$2,5 \cdot 10^{-11}$ (V.)	"	$1,4 \cdot 10^{-6}$ (K.)
" "	$2 \cdot 10^{-12}$ (K.)	" 2. Stufe	$3,3 \cdot 10^{-10}$ (V.)
Caffein	$4,1 \cdot 10^{-14}$ (Wood) ⁸	" "	$1,1 \cdot 10^{-10}$ (K.)
Cevadin	$7,2 \cdot 10^{-6}$ (K.)	Cinchonidin	$1,6 \cdot 10^{-6}$ (K.)
Chinidin	$2,4 \cdot 10^{-7}$ (V.)	" 2. Stufe	$8,4 \cdot 10^{-11}$ (K.)
"	$3,7 \cdot 10^{-6}$ (K.)	Cocain	$2,5 \cdot 10^{-7}$ (V.)

1) E. Rupp u. R. Loose, Ber. d. d. chem. Ges. **41**. 3905 (1908).

2) J. M. Kolthoff, Der Gebrauch d. Farbenindikatoren. 3. Aufl. Berlin 1926.

3) s. a. J. Herzog, Apoth.-Zeitg. **35**. 216 (1920). — A. Eberhard, ebd. **35**. 318 (1920).

4) Caffein und Colchicin bilden, wenn überhaupt, so praktisch völlig dissoziierte Salze; s. a. M. Goursat, Journ. Pharm. Chim. (8) **10**. 263 (1929).

5) J. M. Kolthoff, Zeitschr. f. anorg. Chem. **111**. 50 (1920). — Biochem. Zeitschr. **162**. 289 (1925).

6) V. H. Veley, Journ. Chem. Soc. **93**. 652, 2122 (1908). — **95**. 1, 758 (1909).

7) G. v. Weisse u. Meyer-Levy, Journ. de Chim. phys. **14**. 261 (1916). Über elektrometrische Alkaloid-Titration s. F. Müller, Zeitschr. f. Elektrochem. **1924**, Nr. 12. — H. Baggesgaard-Rasmussen und Sv. Aa. Schou, Farm. Tidende **1924**, Nr. 47. — L. R. Wagener u. W. J. Mc Gill, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **14**. 288 (1925).

8) J. K. Wood, Journ. Chem. Soc. **89**. 1839 (1906).

Cocain	$2,6 \cdot 10^{-6}$ (K.)	Papaverin	$9 \cdot 10^{-8}$ (V.)
Codein	$1 \cdot 10^{-7}$ (W.)	"	$8,1 \cdot 10^{-9}$ (K.)
"	$9 \cdot 10^{-7}$ (K.)	Physostigmin	$7,6 \cdot 10^{-7}$ (K.)
Colchicin	10^{-14} (W.)	" 2. Stufe	$5,7 \cdot 10^{-13}$ (K.)
"	$4,5 \cdot 10^{-13}$ (K.)	Piperin	$1,0 \cdot 10^{-14}$ (W.)
Coniin	$8 \cdot 10^{-4}$ (K.)	" (18°)	$5,8 \cdot 10^{-13}$ (K.)
Emetin	$1,98 \cdot 10^{-6}$ (V.)	Pilocarpin	$1,0 \cdot 10^{-7}$ (V.)
"	$1,7 \cdot 10^{-6}$ (K.)	"	$7 \cdot 10^{-8}$ (K.)
" 2. Stufe	$5 \cdot 10^{-7}$ (W.)	" 2. Stufe	$4,2 \cdot 10^{-11}$ (V.)
" "	$2,3 \cdot 10^{-7}$ (K.)	" "	$2 \cdot 10^{-13}$ (K.)
Hydrastin	$1 \cdot 10^{-7}$ (V.)	Solanin	$2,2 \cdot 10^{-7}$ (K.)
"	$1,7 \cdot 10^{-8}$ (K.)	Sparteïn	$5,7 \cdot 10^{-3}$ (K.)
Morphin	$6,8 \cdot 10^{-7}$ (K.)	Strychnin	$1,0 \cdot 10^{-6}$ (K.)
Narceïn	$2 \cdot 10^{-11}$ (K.)	" 2. Stufe	$2 \cdot 10^{-12}$ (K.)
Narcotin	$7,9 \cdot 10^{-8}$ (V.)	Thebain	$9 \cdot 10^{-7}$ (K.)
"	$1,5 \cdot 10^{-8}$ (K.)	Theobromin (40°)	$4,8 \cdot 10^{-14}$ (Wood)
Nicotin	$7 \cdot 10^{-7}$ (K.)	Theophyllin (25°)	$1,9 \cdot 10^{-14}$ (Wood)
2. Stufe	$1,4 \cdot 10^{-11}$ (K.)		

Die maßanalytische Methode der Alkaloidbestimmung wurde zuerst 1847 von Schlössing ausgeführt, der Nicotin aus dem Tabak isolierte, in titrierter Säure aufnahm und den Überschuß der Säure zurücktitrierte. Diese Methode ist dann von Gerrard 1882 aufgenommen, später von Schweissinger, Beckurts, Dieterich, C. C. Keller u. a. vervollkommenet worden.¹

Um zu einer Vereinfachung der Gehaltsbestimmung der Alkaloide des Arzneibuchs zu gelangen, empfahl Rapp² das sogenannte Münchener Verfahren. Dabei werden die Alkaloide aus einer sauren wässerigen Lösung, aus der sie zuerst durch Alkali gefällt wurden, in Chloroform aufgenommen. Das dabei vorhandene Wasser wird mit Gips zu einem dicken Brei gebunden, so daß sich das Chloroform beim Ausschütteln leicht von der Breimasse trennt und sich abgießen läßt. Aus den vereinigten chloroformischen Lösungen werden die Alkaloide mit n/10 bzw. n/100 Salzsäure ausgeschüttelt, in einem aliquoten Teil der Ausschüttelung

1) Ausgedehnte und exaktere Untersuchungen dieser Art verdankte man C. Kippenberger, Zeitschr. f. analyt. Chem. **34**. 317 (1895). — **35**. 10, 422 (1896). — **38**. 230, 280 (1899). — **39**. 201 (1900). — **42**. 101 (1903). — C. Kippenberger, sowie Messner, Zeitschr. f. angew. Chem. **16**. 444 (1903), prüften die Brauchbarkeit der verschiedensten Indikatoren je nach dem zu bestimmenden Alkaloid.

2) R. Rapp, Apoth.-Ztg. **33**. 463 (1918). — **34**. 21 (1919). — **35**. 17 (1920). — Südd. Apoth.-Zeitg. **59**. 919 (1919). — **60**. 867 (1920). — Über Fehlerquellen des Verfahrens s. A. Heiduschka u. L. Wolf, Apoth.-Zeitg. **34**. 134 (1919). — Südd. Apoth.-Zeitg. **60**. 142 (1920).

die überschüssige Säure mit Methylrot als Indikator zurücktitriert und schließlich der Alkaloidgehalt berechnet.

Man hat verschiedentlich die Alkaloide auch auf jodometrischem Wege zu bestimmen gesucht, auf Grund der Bildung von Perjodiden mit Wagners Reagens. Außer von Wagner selbst (1861) ist die Methode von Schweissinger (1885) und Kippenberger (l. c.) studiert worden. Nach M. Scholtz¹ ist die Methode nicht zu empfehlen.

Auf einem wesentlich andern Prinzip basiert die jodometrische Methode nach Christensen², die darauf beruht, daß Kaliumjodid und Kaliumjodat in Gegenwart von Schwefelsäure Jod in Freiheit setzen. Titrierte Schwefelsäure, die durch ein Alkaloid partiell gebunden ist, wird entsprechend weniger Jod freimachen können.

Nach Gordin³ sollen sich Alkaloide aus mineralsaurer Lösung mit dem Wagnerschen (Jodjodkalium) oder Mayerschen (Kaliumquecksilberjodid) Reagens in der Weise bestimmen lassen, daß man die erhaltenen Niederschläge abfiltriert und im Filtrat den Überschuß der Säure maßanalytisch bestimmt. In den Niederschlag sollten äquivalente Mengen Säuren mit hineingehen, was aber nach Kippenberger (l. c.) nicht zutrifft.

Das Mayersche Reagens ist außer von Fr. Mayer (1863) und Gordin noch von andern zu quantitativen Methoden zu verwerten gesucht worden. G. Heikel⁴ verwendete das Reagens im großen Überschuß und führte das Quecksilber des Filtrats mittels einer eingestellten Cyankaliumlösung in undissoziiertes Quecksilbercyanid über, während das überschüssige Cyankalium mit Silbernitrat bestimmt wurde. Die Methode gibt wohl bessere Resultate wie die älteren, aber doch nicht genügend genaue. Jonesco-Matin und Varcovici⁵ gehen so vor, daß sie den Niederschlag mit Mayers Reagens abfiltrieren, waschen, dann oxydieren und das Quecksilber des Niederschlags bestimmen.

Diese allgemeinen Methoden sind dort von Interesse, wo, wie in Vergiftungsfällen, die Natur des Giftes zunächst unbekannt ist. Für die gravimetrische Bestimmung eignet sich dann z. B. die Fällung mit Silikowolframsäure, die beim Glühen des Alkaloidniederschlags ein Gemisch von W_2O_5 und SiO_2 liefert, das auf die Menge des Alkaloids

1) M. Scholtz, Arch. d. Pharm. **237**. 71 (1899).

2) A. Christensen, Chem.-Zeitg. **1890**, S. 1346.

3) H. M. Gordin, Ber. d. d. chem. Ges. **32**. 2871 (1899). — H. M. Ferreira, Arch. de med. legal. **1**. 325 (1925).

4) G. Heikel, Chem.-Ztg. **32**. 1149 (1908).

5) A. Jonesco-Matin u. H. Varcovici, Journ. Pharm. Chim. **4**. 533 (1926). — Bull. Scienc. pharmac. **35**. 417 (1928). — Über Alkaloid-Titration s. a. H. Baggesgaard-Rasmussen u. C. E. Christensen, Tschirch-Festschrift. **1926**, S. 263.

schließen läßt. Nach Bertrand¹ entsprechen die Alkaloidfällungen der Zusammensetzung: $12 \text{ WoO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} \cdot n (\text{Alkaloid}) + m \text{ H}_2\text{O}$. Ist die Natur des Alkaloids auf Grund der qualitativen Methoden erkannt, läßt sich aus den gefundenen Werten des Glührückstands und der bekannten Zusammensetzung des betreffenden Silikowolframats die Menge des Alkaloids bestimmen.

1) G. Bertrand, Compt. rend. de l'Acad. **128**. 742 (1899). — Über die Verwendung der Silikowolframsäure zur titrimetrischen Alkaloid-Bestimmung in Gegenwart von Malachitgrün als Indikator s. E. O. North u. G. D. Beal, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **13**. 1001 (1924).

Nachträge

Neuere Forschungsergebnisse sind zum Teil bereits in den Kapiteln des allgemeinen Teils, sowie in den Abschnitten: Neue Aminosäuren, Hormone usw., nachgetragen worden.

Zu S. 43. In Versuchen an Hühnern erwiesen sich die methylierten Amine und Amylamin als narkotische, nicht als Krampfgifte. O. Künnemann, Deutsche tierärztl. Wochenschr. **36**. 79 (1928).

F.A. Hoppe-Seyler und W. Schmidt, Zeitschr. f. Biol. **87**. 59 (1927), gewannen Trimethylaminoxid nur aus Extrakten von Seefischen, nicht aus jenen von Süßwasserfischen und führen dies auf die ungleiche Nahrung zurück. Hoppe-Seyler hat dann die Anschauung entwickelt, Trimethylaminoxid sei ein Stoffwechselendprodukt, das durch Methylierung und Oxydation aus den letzten Eiweißabbauprodukten entstehe und zur Erhöhung des osmotischen Druckes der Gewebeflüssigkeiten der Meertiere gebildet werde (Sitz. d. physik.-med. Ges. Würzburg v. 11. 7. 1929). Hoppe-Seyler hält das von Suzuki beschriebene Kanirin (s. S. 91) für identisch mit Trimethylaminoxid [Zeitschr. f. physiol. Chem. **175**. 300 (1928)]. Trimethylaminoxid kommt auch im Hering vor, wie K. Poller und W. Linneweh, Ber. d. d. chem. Ges. **59**. 1362 (1926) nachwiesen. Sie zeigten mit D. Ackermann, Zeitschr. f. Biol. **85**. 435 (1927), daß es im intermediären Stoffwechsel als biologischer Wasserstoffacceptor, insbesondere für Sulphydrylgruppen wirke.

Zu S. 57. Cholin und Acetylcholin sind weiter in zahlreichen pharmakologischen Untersuchungen behandelt worden. Seit kurzem macht sich das Bestreben immer deutlicher bemerkbar, diese „biogenen Amine“, wie auch das Histamin zu therapeutischen Zwecken heranzuziehen. Cholin wird als solches und in Derivaten besonders bei Hypertonien empfohlen, dann bei atonischen Zuständen des Magen-Darmtrakts, paroxysmaler Tachycardie, peripher-angiospastischen Zuständen (siehe G. W. Parade, Therapie d. Gegenw. **1929**, S. 158). Manche Präparate werden auch zum oralen Gebrauch empfohlen. Bei der intravenösen Injektion können bei zu rascher Verabreichung oder bei zu hohen Dosen Nebenerscheinungen auftreten, wie Rötung des Gesichts, Schwindelgefühl, starke Speichel- und Tränenabsonderung, Pulsverlangsamung. Über die Kreislaufwirkung des Cholins s. besonders W. Stepp und E. Schliephake, Münchn. med. Wochenschr. **1925**, Nr. 7. — E. Schliephake, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **152**, Heft 3/4. Wiederholt haben sich Cholin-Injek-

tionen auch bei postoperativer Darmparese und bei paralytischem Ileus bewährt. Von Pal und dessen Mitarbeitern [s. F. Kessler, Wien. klin. Wochenschr. **1930**, S. 781] wird neuerdings Cholinchlorid in höheren Dosen zur Anregung der Blutzellenregeneration bei Anämien und Kachexie der Krebskranken gegeben. Leuret gibt jeden zweiten Tag eine Injektion von 0,02 g Cholinchlorid und will damit sehr günstige Erfolge, sogar einige Heilungen bei verschiedenen Tuberkulose-Formen erreicht haben. Cholin erhöht nämlich den Cholesterin-Spiegel des Blutes, der bei Tuberkulösen abnorm niedrig ist. Mit dieser Erhöhung sollen sich die Symptome der Krankheit und diese selbst weitgehend bessern [J. Carles u. F. Leuret, Bull. génér. de Thérap. **181**. 193 (1930). — La Presse médic. **1930**, S. 271. — F. Leuret u. G. Péry, Journal de Méd. de Bordeaux **1930**, S. 187].

Bei der allgemeinen Verbreitung des Cholins wird es öfter auch in Extrakten, die Hormone enthalten, gefunden. M. Maxim fand Cholin in einem Insulinpräparat und einem amerikanischen Vitamin-B-Präparat (Chem. Zeitg. **1928**, S. 711). Nach H. Sievers, Zeitschr. f. Biol. **87**. 319. — **88**. 145 (1928) ist die Placenta wesentlich reicher an Cholin als irgendein anderes Organ; er nimmt an, daß das Cholin bei der Auslösung der Geburt eine Rolle spiele. Nach L. Schoenholz und Cl. Werner (Sitzungsber. Baden-Baden, Oktober 1929), die experimentelle und klinische Studien über die Verwendung des Cholins in der Geburtshilfe und Gynäkologie anstellten, lassen sich nur im Gang befindliche Wehen durch orale oder intramuskuläre Cholingaben verstärken. Es gelang aber nicht Geburten mit Cholin einzuleiten oder den Uterus damit für andere Wehenmittel empfindlicher zu machen. Siehe auch F. Wrede u. Mitarb., Arch. Gynäk. **140**. 367 (1930).

Cholin ist im Schweiß menstruierender Frauen enthalten, aber es ist nicht identisch mit dem sogenannten Menotoxin. s. K. Klaus, Biochem. Zeitschr. **163**. 41 (1925). — **185**. 3 (1927). — A. Lábhardt, Zentralbl. f. Gynäk. **48**. 2626 (1924). — G. Schubert u. O. Steuding, Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. **72**. 201 (1926). — B. Aschner, Zentralbl. f. innere Med. **48**. 58 (1927). — A. Láncoz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **156**. 117 (1930).

Über die Ausscheidung des Cholins im Harn und über seine rektale Anwendung s. Ph. Klee u. S. Petropuliades, ebd. **137**. 129 (1928). — Mikrochemischer Nachweis in allen Organen von ca. 100 Pflanzen verschiedenster Familien; Nichtvorkommen in Flechten; Verschiebungen des Cholingehalts in keimenden Samen, in Blättern s. G. Klein u. A. Zeller Österr. bot. Zeitschr. **1930**, S. 40. — Jodoform-Reaktion von Cholin und Lecithin s. J. A. Sanchez, Semana medica **37**. 1416 (1930). — Isolierung von Cholin aus Melasse, Fällung mit Reinecke-Salz aus alkalischer Lösung, Trennung von Betain, das nur in saurer Lösung ausfällt s. Vl. Staněk, Zeitschr. Zuckerind. čechosl. Rep. **55**. 103 (1930).

Zu S. 63. Eine Zusammenfassung der Pharmakologie und Physiologie des Acetylcholins gab J. Justin-Besançon in seiner Dissertation: „Recherches physiologiques sur l'acétylcholine“, Paris 1929. Dieser Autor führte mit M. Villaret und Mitarbeitern auch das Acetylcholin in die Therapie ein. Die Gefäß-erweiternde und Blutdruck-herabsetzende Wirkung ist es vornehmlich neben der parasympathischen Reizwirkung, die Acetylcholin auch klinisch brauchbar erscheinen läßt. Bewährt hat sich Acetylcholin bei Raynaudschem Syndrom, Arteriitis, Gefäßspasmen, Gangrän und Gangrängefahr, Sklerodermie. Es wurde ferner empfohlen bei Darmatonien, paralytischem Ileus, Hypertension, paroxysmaler Tachycardie, in geringen Dosen auch bei Nachtschweißen der Tuberkulösen. (M. Villaret u. J. Justin-Besançon, *La Presse médic.* **1926**, S. 377. — **1928**, S. 503, 593. — *Bullet. et Mém. Soc. Méd. des Hop.* **1926**, 11. — M. Villaret u. R. Even, *La Presse médic.* **1928**, S. 1561.)

Sehr gute Erfolge hat man neuerdings mit Injektionen von Acetylcholin bei Krampfadergeschwüren [L. Daïnow, *Rev. Med. Suisse Rom.* **50**, 277 (1930)] und mit Aufpinselungen bei Rhinitis atrophica (Ozaena) erzielt (P. Guns u. R. Coene, *Journ. belge d'Otorhinol.* **1929**, S. 128).

Über den sogenannten „Vagusstoff“, der bei Vagusreizung im schlagenden Herzen entsteht, und der vielleicht mit Acetylcholin identisch ist, war schon S. 819 und 853 die Rede, ebenso von der Bildung eines ähnlichen „Gewebehormons“ bei der Reizung des Oculomotorius durch Licht (E. Engelhart, *Klin. Wochschr.* **1931**, S. 26, 215. — s. a. S. 926). Mit Acetylcholin wurden in der Wirkung ähnlich befunden die blutdruck-herabsetzenden Stoffe verschiedener Organextrakte (Pankreas, Skelettmuskel usw.).

Nach J. Kapfhammer u. C. Bischoff, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **191**, 179 (1930), gelingt es mit Hilfe des Reinecke-Salzes Cholin und Acetylcholin im Blute nachzuweisen. Im Liter Rinderblut wurden 28,8 mg Acetylcholin gefunden. Im venösen Blut der Frau ist Acetylcholin nur während der Menstruation nachweisbar [J. Kapfhammer, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **157**, 84 (1930)]. Die Spaltung des Acetylcholins im Organismus ist von Dale schon 1914 einer Esterase zugeschrieben worden. Eine solche ist von O. Loewi und dessen Mitarbeitern erst im Wasserextrakt des Froschherzens, dann auch im Blute nachgewiesen worden [Pflügers *Arch. f. d. ges. Physiol.* **214**, 678, 689 (1926). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **150**, 1 (1930)]. Über die Spaltung des Acetylcholins durch das Blut liegen ausgedehnte Untersuchungen von F. Plattner, O. Galehr, V. Kodera und H. Hintner vor. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **218**, 488, 506 (1927). — **219**, 181, 678, 686 (1928). — **222**, 395 (1929). — **225**, 19 (1930). Nach Loewi ersieht man die Gleichartigkeit des Verhaltens von Acetylcholin und Vagusstoff und deren Spaltung durch eine Esterase auch an dem die Spaltung verhindernden spezifischen Verhalten

des Physostigmins. Durch vorangegangene Verabfolgung von Physostigmin wird der Erfolg der Vagusreizung am Herzen wesentlich verstärkt und verlängert. Ganz gleich verhält sich Physostigmin bei der Reizung durch den Vagusstoff oder Acetylcholin. Die Beobachtungen Loewis sind seither bestätigt worden [s. K. Matthes, Journ. of Physiol. **70**. 338 (1930)]. Es gelingt also durch Physostigmin-Zusatz die Wirkung des spaltenden Ferments zu hemmen und die Wirkung des Acetylcholins zu verlängern.

Damit ist auch ein interessantes Schlaglicht auf die Ursache der parasympathischen Reizwirkung des Physostigmins geworfen. Man wußte schon, daß es indirekt durch die Erhöhung der Reizempfindlichkeit wirkt. Nach den Ergebnissen der Vagusstoff-Arbeiten Loewis kann man nun annehmen, die Physostigmin-Wirkung auf den Vagus sei in Wirklichkeit die Fixierung der Wirkung des vagusaktiven Gewebshormons Acetylcholin.

Andere Alkaloide, wie Morphin und Strychnin wirken nicht in dieser Weise, doch hemmen sie wie Physostigmin die Spaltung von Acetylcholin durch Kohle. Die Blutdruck-vermindernde Wirkung des Acetylcholins wird beim Hund durch Vorbehandeln mit Yohimbin wesentlich verlängert; s. M. Loeper u. A. Lemaire, Compt. rend. Soc. Biol. **105**. 259 (1930).

Zu S. 67. Über Muscarin s. a. S. 702. — Zur Acetylcholin-ähnlichen Wirkung des sogenannten „Cholinmuscarins“ s. J. Yaoi, Nagasaki Igakkai Zasshi. **7**. (1929). — Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **55**. 411 (1930).

Zu S. 80. Nach Kozlowski, Biochem. Journ. **20**. 1346 (1926) enthalten Erbsen Cystin als Cystein in verschiedenen Pflanzenteilen und zu verschiedenen Wachstumsperioden.

Zu S. 81. S. Oikawa, Chem. Zentralbl. **1926**, I. 148, gab an, aus der Sklera des Walfischauges d-Aminobuttersäure gewonnen zu haben. Oxyaminobuttersäure fanden S. B. Schryver und H. W. Buston, Proc. Royal Soc. **99**. 476. — **100**. 360 (1926), neben Oxyvalin und Oxylysin als neue Hydrolysenprodukte von Proteinen.

Über α -Aminovaleriansäure als Spaltungsprodukt von Globin s. E. Abderhalden und A. Bahn, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 914 (1930).

Zu S. 85. Synthese von Ornithin s. S. Keimatsu u. S. Sugasawa, von Lysin S. Sugasawa, Chem. Zentralbl. **1928**, I. 2077, 1646. — In der Wassermelone fand M. Wada, Proc. Imp. Acad. Tokyo **6**. 15 (1930), eine neue Aminosäure, das Citrullin, das als α -Amino- δ -ureido-valeriansäure erkannt wurde. Citrullin wäre demnach ein Arginin, das an Stelle der Guanidin- die Harnstoffgruppe enthalten würde [s. a. M. Wada, Biochem. Zeitschr. **224**. 420 (1930)].

Eine nicht mit Arginin identische, diesem aber ähnliche Verbindung der Zusammensetzung $C_5H_{12}N_4O_3$, die unter dem Einfluß von Leber-

ferment Harnstoff abspaltet, fanden M. Kitagawa und T. Tomiyama, Journ. Biochem. **11**. 265 (1929) in der Saubohne; s. a. M. Kitagawa und T. Tomita, Proc. Imp. Acad. Tokyo **5**. 380 (1929).

Zu S. 86. Putrescin ist nach H. Müller, Zeitschr. f. Biol. **82**. 573 (1924) im Stierhoden nachweisbar. Y. Hiwatari, Journ. of Biochem. **7**. 169 (1926) fand es in den Früchten von *Citrus grandis*. Neben Neosin und Histidin wies H. Reinwein, Zeitschr. f. physiol. Chem. **156**. 144 (1926) Putrescin im Sputum eines Bronchektatikers nach. Tetramethylputrescin ist nach R. A. Konowalowa und O. J. Magidson, Arch. d. Pharm. **266**. 449 (1928), auch in einer andern *Hyoscyamus*-Art, nämlich *H. reticulatus* enthalten, und zwar zu etwa 1% der Wurzel, während *Hyoscyamin* nur in geringer Menge vorkommt. In andern *Solanaceen* (*Hyoscyamus pusillus*, *Datura violaceum*, *D. stramonium*, *Mandragora*) fanden sich keine derartigen, mit Wasserdampf flüchtigen und durch Pikrinsäure ausfällbaren Basen,

Zu S. 89. Im Stierhoden ist neben Putrescin auch Agmatin enthalten. Agmatin zeigt das den Guanidinen typische physiologische Verhalten; H. Müller, Zeitschr. f. Biol. **83**. 320 (1925). So wirkt es auch den Blutzucker herabsetzend (T. Kumagai, S. Kawai u. Y. Shikinami, Chem. Zentralbl. **1928**, I. 2843) in der Art offenbar, wie die für die perorale Diabetes-Behandlung eingeführten synthetischen Synthalin-Präparate.

Zu S. 90. H. B. Vickery und Ch. S. Leavenworth, Journ. Biol. Chem. **76**. 437 (1928) erhielten Lysin in Nadeln kristallisiert; zersetzt sich bei 224°, $[\alpha]_D^{20} = +14,6^\circ$. Unlöslich in absolutem, kaltem Alkohol aus schwach verdünntem Alkohol in feinen Nadeln oder hexagonalen Plättchen.

Zu S. 92. Die von Garcia (1892) beschriebene Base aus faulem Pferdefleisch kann nicht Hexamethylendiamin sein, wie Garcia meinte, da die Eigenschaften der Derivate nicht übereinstimmen. Nach R. Enger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **189**. 239 (1930), sind sie aber auch von jenen des synthetisch dargestellten N-Methylcadaverins verschieden.

Zu S. 94. Die Amine Musculamin (Etard u. Vila 1902), Neuridin und Gerontin (s. S. 93) sind mit Spermin identisch [H. W. Dudley u. O. Rosenheim, Biochem. Journ. **19**. 1034 (1925)]. In den Mutterlaugen des Sperminphosphats findet man bei dessen Gewinnung in etwa $\frac{1}{10}$ der Menge die Base Spermidin. Spermin, $C_{10}H_{26}N_4$, ist Di-aminopropylputrescin, der Formel:

$H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$;
Spermidin ist Mono-aminopropylputrescin, $C_7H_{19}N_3$, der Formel:

$H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$.

Die Konstitution beider Basen konnte durch die Synthese sichergestellt werden. H. W. Dudley, O. Rosenheim u. W. W. Starling, Biochem. Journ. **20**. 1082 (1926). — **21**. 97 (1927). — Zeitschr. f. physiol. Chem.

159. 199 (1926). — Fr. Wrede u. Mitarbeiter (H. Fanselow, E. Strack, Fr. Boldt, E. Buch, O. Hettche), Zeitschr. f. physiol. Chem. **153.** 291 (1926). — **161.** 66 (1926). — **163.** 219 (1927). — **165.** 155 (1927). — **173.** 61 (1928).

Nach E. Redenz, Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. **216.** 605 (1927) befördert Spermin die Beweglichkeit der Spermien nicht und verlängert auch nicht die Dauer ihrer Beweglichkeit. Es hat offenbar keine Bedeutung für die Befruchtung. Es ist wenig toxisch und ähnelt in den pharmakologischen Eigenschaften dem Cholin. Größere Dosen erzeugen Blutdrucksenkung. Die letale Dosis beträgt 60 mg pro kg Körpergewicht (Wrede und Strack).

Nach S. Fränkel und G. Monasterio, Bioch. Zeitschr. **212.** 61 (1929) ist im Hoden ein Amin der Zusammensetzung $(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{N}_6 \cdot \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_5$ vorhanden. Es ist optisch inaktiv, enthält keine Aminogruppe; $[\alpha]_D^{21} = +173,9^\circ$. Reagiert neutral.

Zu S. 101 β -Oxyglutaminsäure wurde aus dem Hydrolysat des Zeins von H. D. Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem **130.** 159 (1923) isoliert. Aus Milchalbumin gewannen sie D. B. Jones und C. O. Johns, Journ. Biol. Chem. **48.** 347 (1921) in einer Ausbeute von mindestens 10 %, aus Gliadin D. B. Jones und R. Wilson, Chem. and Ind. **48.** 187 (1929) zu 7,7 %. Über eine Synthese der Oxyglutaminsäure s. W. J. N. Burch, ebd. **47.** 1247 (1928). Über ihren Nachweis im Leberhormon s. S. 848.

Entgegen den Angaben von Engeland, Novak und Ackermann erhält man bei der Methylierung von Glutaminsäure mit Dimethylsulfat ein normales Betain [H. D. Dakin u. R. West, Journ. Biol. Chem. **83.** 773 (1929)].

Zu S. 102. γ -Butyrobetain wurde im Reptilienmuskel-Extrakt (Python) gefunden [W. Keil, W. Linneweh u. K. Poller, Zeitschr. f. Biol. **86.** 187 (1927)], in Extrakten aus Flußaalen [F. A. Hoppe-Seyler u. W. Schmidt, ebd. **87.** 69 (1927)]. Das Aktinin (s. S. 238) ist nicht identisch mit Stachydrin, sondern mit γ -Butyrobetain [D. Ackermann, ebd. **86.** 199 (1927)]. Es wurde bei perniziöser Anämie auch im Harn gefunden [W. Linneweh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **176.** 217 (1928)].

Über die Stereoisomeren der γ -Amino- β -oxybuttersäure, M. Tomita und Y. Sendju, Zeitschr. f. physiol. Chem. **169.** 263 (1927). — M. Bergmann und M. Lissitzin, Ber. d. d. chem. Ges. **63.** 310 (1930). Auch W. J. Crawford und J. Kenyon, Journ. chem. Soc. **131.** 396 (1927), führten die Synthese des α -Oxy- γ -butyrobetains aus und fanden es nicht identisch mit Carnitin.

In Liebigs Fleischextrakt ist nach Linneweh, Zeitschr. f. physiol. Chem. **175.** 91 (1928). — **176.** 217 (1928). — **181.** 42, 54 (1929). — **182.** 8 (1929) das Crotonbetain enthalten, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$, dem, wie die Synthese bestätigte, die nachstehende Formel zukommt. Hydrierung führt in

γ -Butyrobetain über. Crotonbetain ist identisch mit dem S. 104 erwähnten Apocarnitin. Carnitin und Crotonbetain werden bei der Fäulnis zu γ -Butyrobetain reduziert. Crotonbetain und γ -Butyrobetain wirken pharmakologisch ähnlich; die letalen Dosen betragen 60—70 mg, bzw. 70—80 mg pro 15 g (Maus). Carnitin ist demgegenüber pharmakologisch fast unwirksam. Nach R. Krimberg und S. A. Komarow, Biochem. Zeitschr. **194**. 410 (1928) befördert es etwas die Ausscheidung von Magen-, Darmsaft und Speichel, bedingt Dyspnoe und Pulsbeschleunigung in Dosen von 0,05—0,15 g (Hund).

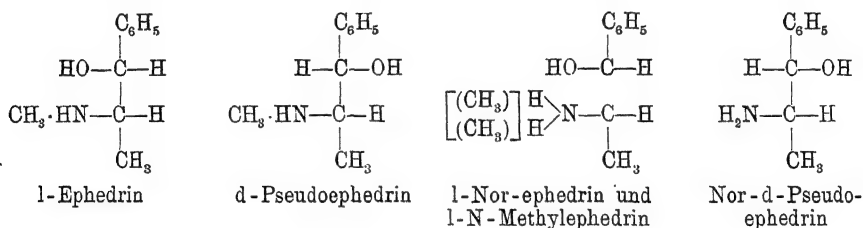
Zu S. 112. Ephedrin und seine synthetischen Ersatzstoffe sind in den letzten Jahren zu wichtigen Arzneimitteln geworden, mit denen sich eine Flut von Veröffentlichungen beschäftigt. Zusammenfassende Darstellungen: K. K. Chen u. C. F. Schmidt, Ephedrine and related substances. Monographie. 1930. — H. Emde, Arch. d. Pharm. **268**. 83 (1930). — E. Mercks Jahresber. **1927**, S. 9, 117. — **1928**, S. 105. — J. Mouzon, La Presse médic. **1927**, S. 1111. — K. K. Chen, Brit. Med. Journ., **1927**, S. 593.

Die neue Epoche der Ephedrin-Schätzung schließt sich an die S. 115 erwähnte Veröffentlichung von Chen und Schmidt an. Sie regte ein intensives Studium des Ephedrins an, dem alsbald eine schnell zunehmende therapeutische Verwendung folgte. Zahlreiche Forscher beschäftigten sich auch mit der Synthese und dem pharmakologischen Vergleich vieler ähnlich konstituierter Phenylalkamine. Im Jahre 1928 wurden bereits 300 000 kg der Droge aus China exportiert. Um sich aber vom Drogenrohstoff freizumachen, war bereits Ende 1926 synthetisches Ephedrin (Ephetonin) herausgebracht worden. „Während der Verbrauch von Ephedrin noch vor wenigen Jahren geringer war als der des Scopolamins, kommt er heute dem des Cocains etwa gleich und wird ihn voraussichtlich bald überflügelt haben, zumal Ephedrin auch als Genußmittel benutzt werden kann.“ (H. Emde, 1930.). S. a. J. Cameron, Amer. Journ. Pharm. **1929**, S. 340.

Die im Handel befindliche chinesische Droge Ma Huang stammt entweder von *Ephedra sinica* mit einem Gehalt an Ephedrin von etwa 1,3% oder von *Ephedra equisetina* mit 2% Alkaloide. *Ephedra vulgaris* var. *helvetica* ist wesentlich alkaloidärmer. Die übrigen zahlreichen *Ephedra*-Arten scheinen mit wenigen Ausnahmen kein Ephedrin zu enthalten. Pseudoephedrin fanden zu etwa 1% O. F. Black und J. W. Kelly bei *Ephreda Alata*. [Amer. Journ. Pharm. **99**. 748 (1927)]. Die Angabe, daß in amerikanischen Arten, *E. californica* und *E. nevadensis* ephedrinähnliche Alkaloide vorkommen, wurde als irrtümlich erkannt. — Ephedrin und Pseudoephedrin sind dagegen in indischen Arten nachgewiesen, so bei *E. intermedia* und *E. gerardiana*.

S. Smith, Journ. chem. Soc. **131**. 2056 (1927). — **133**. 51 (1928) fand in den Rückständen der Verarbeitung der Ma Huang-Droge auf l-Ephedrin und d-Pseudoephedrin als neues Alkaloid das l-N-Methylephedrin, $C_{11}H_{17}NO$. Die freie Base kristallisiert aus Methylalkohol in dicken Nadeln; F. 87—88°. $[\alpha]_D = -29,2^\circ$. Eine 2. Base aus Ma Huang, die Smith nachwies, konnte als Nor-d-Pseudoephedrin, $C_9H_{13}NO$, erkannt werden. Die gleichen Ephedra-Nebenalkaloide fanden auch Nagai und Kanao im Ma Huang, Journ. Pharm. Soc. Japan **559**, 845 (1928) — Kanao hat dann noch, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 95 (1930), l-Nor-ephedrin in der gleichen Droge gefunden. O. Wolfes, Arch. d. Pharm. **268**. 327 (1930), konnte l-Ephedrin, d-Pseudoephedrin, l-Nor-ephedrin und l-N-Methylephedrin auch in europäischer Ephedra nachweisen. Das Nor-d-Pseudoephedrin hatte Wolfes (s. S. 758) kurz vorher als mit dem Cathin von *Catha edulis* identisch erkannt. Nor-d-Pseudoephedrin kristallisiert aus Benzol in Platten, F. 77—78°, $[\alpha]_D = +32,2^\circ$; ziemlich löslich in Wasser und in organischen Lösungsmitteln. l-Nor-ephedrin, F. ca 50°, $[\alpha]_D = -14,5^\circ$.

Über die Konfiguration der 6 Ephedrine, l- und d-Ephedrin, d- und l-Pseudoephedrin und die beiden Racemkörper s. H. Emde, Helvet. chim. Acta **12**. 365, 377, 384, 399 (1929). — **13**. 3 (1930). Den natürlichen Alkaloiden kommt nachstehende Konfiguration zu:



Unter den neuen Synthesen des Ephedrins siehe R. H. F. Manske u. T. B. Johnson, Journ. Amer. Chem. Soc. **51**. 580, 1906 (1929). — A. Skita u. F. Keil, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 1142 (1929). — W. N. Nagai u. S. Kanao, Annal. d. Chem. **470**. 157 (1929). — S. Kanao, Journ. pharm. Soc. Japan **1927**, Nr. 540, S. 17. — Die chemischen Fabriken Merck, Höchst, Poulenc stellen Ephedrin nach modifizierten Methoden der früher schon genannten Forscher (Eberhard, Fourneau) dar.

In ihrer chinesischen Heimat wird die Droge Ma Huang seit etwa 5000 Jahren schon therapeutisch verwendet. Auch die wissenschaftliche Literatur ist Jahrhunderte alt; so berichtete schon der chinesische Arzt Li Shi Sheng 1596 über die Anwendung gegen Husten, als Analeptikum, Diaphoretikum und Sedativum. Der Wert des Ephedrins beruht nach den modernen Ermittlungen vor allem darauf, daß es in vielen Fällen das Adrenalin zu ersetzen vermag. Dabei wirkt es ungleich milder, ist

daher viel weniger gefährlich; im Gegensatz zu der flüchtigen Adrenalinwirkung ist jene des Ephedrins anhaltend. Es kann ebensogut oral wie parenteral benutzt werden. Die Lösungen sind haltbar und sterilisierbar. Diese Eigenschaften sind durch den Vergleich der Konstitution leicht verständlich: Ephedrin ist kein Phenol und daher gegen oxydative Einflüsse widerstandsfähig.

Ephedrin erhöht durch Gefäßkontraktion den Blutdruck, erweitert die Pupille, löst Bronchialkrämpfe, wie Adrenalin, erzeugt aber im Gegensatz zu diesem am Darm keine Hemmung, sondern Förderung der Kontraktionen, wenigstens in höheren Dosen. Manche Autoren nehmen an, daß Ephedrin nicht nur einen Angriffspunkt an den Enden sympathischer Nerven besitzt, sondern auch direkt an der Muskulatur angreift. Nach H. Kreitmair, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **120**. 189 (1927) übt indessen Ephedrin, wie übrigens die ganze Gruppe der vergleichbaren cyklischen Äthylamine und das Adrenalin sowohl am sympathischen, wie am parasympathischen Nervensystem Reizwirkungen aus. Es hängt nur von der Höhe der Reizschwelle ab, welche Einwirkung überwiegt. Beim Adrenalin liegt die Reizschwelle für den Parasympathikus sehr hoch und kommt daher praktisch kaum in Frage. Beim Ephedrin wird zwar auch erst in höheren Dosen der Parasympathikus gereizt, doch liegen hier die Reizschwellen viel näher, so daß auch bei der therapeutischen Anwendung Vaguseffekte auftreten können, ehe die toxische Grenze erreicht wird. Größere Ephedrindosen erniedrigen daher den Blutdruck und hemmen die Herzaktion.

Eigentümlicherweise ist die einzige Wirkung des Ephedrins, deretwegen das Alkaloid eine, wenn auch recht geringe, praktische Anwendung in Europa fand, die Pupillenerweiterung, von einem Japaner in Europa entdeckt worden, während sie in China nicht beachtet wurde. Nach Chen und Poth (1928) ist die Mydriasis nur bei Kaukasiern deutlich, viel unsicherer dagegen bei stärker pigmentierten Rassen wie Chinesen und Negern. Bei diesen wirken Pseudoephedrin, *razem.* Ephedrin und Cocain überhaupt kaum dilatierend (s. a. Howard und Lee, 1927. — C. H. Sattler, 1927. — P. Veil, 1930).

Auf den Blutdruck wirkt das natürliche 1-Ephedrin fast doppelt so stark steigernd wie die *razem.* Verbindung. Mit Adrenalin zusammen tritt eine synergistische Erhöhung des Effekts auf. Bei wiederholten Injektionen in nicht zu langen Abständen nimmt die Wirkung aber ab und schließlich tritt Blutdrucksenkung auf (Chen). Beim Tabiker senkt Adrenalin den Blutdruck, während Ephedrin ihn erhöht.

Ephedrin kontrahiert auch die Milzgefäße. Daneben dürfte noch eine spezifische Wirkung auf die blutbildenden Organe anzunehmen sein. Die Folge ist ein vermehrtes Auftreten von Leukocyten, roten Blutkörperchen und Blutplättchen im Blute. Diese und andere Er-

scheinungen sind im Gegensatze zu den Anschauungen einiger Forscher als direkte adrenalinähnliche Einflüsse des Ephedrins zu betrachten, nicht aber als Einflüsse, die eine vermehrte Adrenalin-Ausschüttung bedingen.

Die blutzucker-erhöhende Wirkung ist auch bei intravenösen Gaben gering und kommt therapeutisch kaum in Betracht.

Am Uterus wirkt Ephedrin nach N. Reinitz, Skand. Arch. Physiol. **57**. 138 (1929) erregend auf die sympathischen, motorischen Nervenendigungen, aber ebenso auf die parasympathischen. Letzteres kann durch Atropin ganz aufgehoben werden, dagegen scheint Ergotamin die sympathische Wirkung nicht aufzuheben, wie es für Adrenalin bekannt ist (Adrenalin-Umkehr). Siehe dagegen F. R. Curtis, Journ. Pharm. exp. Ther. **35**. 333 (1929).

Therapeutisch am wertvollsten ist die Bekämpfung der Gefäßhypotonie und die Erweiterung der Bronchien. Die Drucksteigerung beträgt durchschnittlich 30 mm, sie tritt bei oraler Verabreichung des Ephedrins allmählich ein, dauert bis zu 5 Stunden und fällt allmählich wieder ab, so daß kein Shock zu befürchten ist. So hat sich das Alkaloid bewährt bei konstitutioneller Hypotonie, Herzinsuffizienz, Vasomotorenschwäche, Blutdruckabfällen als Folge von Infektionskrankheiten, besonders bei Malariafieberkuren der Paralyse, Grippe.

Die Hauptmedikation der Ephedrinpräparate, die neuerdings auch in Kombination mit Adrenalin herausgegeben werden, ist das Asthma bronchiale. Nach E. Swanson, Journ. Pharm. exp. Therap. **36**. 540 (1929). — **38**. 327 (1930), wirken Ephedrin und Pseudoephedrin sowohl auf die Nervenendigungen, wie auf die Muskulatur der Bronchiolen, während Adrenalin nur die ersteren beeinflußt. Alles dies bewirkt Erweiterung der Bronchien, während Arecolin, Pilocarpin und Physostigmin als typische parasympathische Reizmittel Konstriktion der Bronchien herbeiführen, und zwar durch Nervenendwirkungen, Morphin und Histamin ebenfalls Verengerung der Bronchien verursachen, aber auf dem Wege der Stimulierung der Bronchialmuskulatur.

Die Asthmafälle reagieren allerdings auf Ephedrin sehr ungleich und es gibt nicht selten auch Versager. Der Effekt ist namentlich bei leichten Fällen gut; bei wiederholten Dosen kann die Wirkung, wie jene auf den Blutdruck schwächer werden. In schweren Fällen bewährt sich Adrenalin besser. Ephedrin wurde mit Erfolg auch bei der chronischen Atemnot des Altersemphysems gegeben, ebenso bei Kindern.

Wiederholt bestätigte sich auch die Vertretbarkeit des Adrenalins durch Ephedrin beim Heuschnupfen. Die Abschwellung der entzündeten Nasenschleimhaut bedingt auch die Erfolge bei Rhinitis. Zahlreiche weitere Indikationen sind begründet worden, von denen genannt sein mögen: Schmerzmilderung bei Lepra, allergische Zustände, angioneu-

rotisches Oedem, traumatischer Shock, Urticaria, Seekrankheit, Dysmenorrhoe, Keuchhusten.

Nebenwirkungen insbesondere bei höherer Dosierung zeigen sich in Form von starkem Schwitzen, Herzklopfen, Hitze- und Kältegefühlen, Erbrechen, Schwindelanfällen. Als Gegenmittel wird Papaverin empfohlen.

Vom synthetischen Ephedrin gibt man gewöhnlich bei Asthma, Bronchopneumonien, Bronchitis usw. 0,02—0,03 g oral mehrmals im Tage. Die Dosierung soll aber individuell abgestimmt werden.

Interessant sind auch die Kombinationswirkungen des Ephedrins, insbesondere in der Chirurgie. Während Adrenalin nach Chloroformnarkosen zu geben lebensgefährlich ist (Chloroformsynkope), soll nach La Barre, Ber. ges. Phys. u. exp. Path. **49**. 563 (1929), Ephedrin nur eine kurzdauernde Störung der Herztätigkeit mit rascher Erholung im Tierversuch zeigen (Adrenalin bewirkt beim chloroformierten Tier akuten Herztod durch Kammerflimmern). Durch intramuskuläre Injektionen von Ephedrin kann Blutdrucksenkung und Cyanose im Gefolge der Avertin-Narkose bekämpft werden. Die atemerregende Wirkung des Ephedrins sucht man nutzbar zu machen für die Neubelebung der Scopolamin-Narkose, bzw. der kombinierten Methoden mit Scopolamin (H. Kreitmair, Münchn. med. Wochenschr. **1926**, S. 2158. — E. Guttmann, ebd. **1926**, S. 2160. — F. Lubitz, ebd. **1927**, S. 966. — W. Wagner, ebd. **1928**, S. 737).

Auch in der Rückenmarks- und Lokalanästhesie hat man Vorteile in der Hinzuziehung von Ephedrin, das an sich nicht lokalanästhetisch wirkt, gesehen.

Nähere Angaben über die pharmakologischen Eigenschaften des schwächer wirksamen Pseudoephedrins siehe besonders bei: C. Pak u. B. E. Read, Ref. Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. **52**. 828 (1929). — R. N. Chopra u. Mitarb., ebd. **54**. 121 (1929). — S. H. Liljestrand, Ref. Chem. Zentralbl. **1929** II, S. 2220.

Zu S. 116. Über die Bildung von Indol- und Pyrrolderivaten aus Tyrosin und seinen Abkömmlingen unter Tyrosinasewirkung. W. L. Dulière u. H. St. Raper, Biochem. Journ. **24**. 239 (1930). — A. Angeli, Atti. r. Accad. dei Lincei, **1927**, S. 87. — s. a. S. 374 u. 821.

Zu S. 119. Eine vereinfachte Synthese von Surinamin aus p-Methoxyphenylacetaldehyd, Cyankali und salzsaurem Methylamin beschreibt S. J. Kanewskaja, Journ. prakt. Chem. (2) **124**. 48 (1929).

Zu S. 120. Unter geeigneten Bedingungen erhält man durch Erhitzen von Tyrosin in sehr guter Ausbeute Tyramin, das dadurch leicht zugänglich wird. Siehe G. Zemplen, D. R. P. 389. 881 (1922). — T. B. Johnson u. P. G. Daschavsky, Journ. Biol. Chem. **62**. 725 (1925). — E. Waser, Helv. chim. Acta **8**. 758 (1925). — S. Keima su u. S. Yamamoto, Journ. pharm. Soc. Japan **1927**, S. 129.

Tyramin wurde von K. Miyaji, Zeitschr. f. physiol. Chem. **184**. 157 (1929) in dem in Japan aus Reis hergestellten Sakékasu-Essig gefunden. In diesem Essig sind Mikroben vorhanden (Bakt. megaterium), die Tyrosin fast quantitativ in Tyramin überführen.

Zu S. 124. Über die nicotinartige Wirkung des Hordenins s. Raymond-Hamet, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **158**. 187 (1930).

Zu S. 126. 3,4-Dioxyphenylalanin („Dopa“) wurde auch im Hautskelett von Insekten, den Flügeldecken von Maikäfern gefunden [H. Schmalfuß u. H. P. Müller, Bioch. Zeitschr. **183**. 362 (1927)], im Cocon des Nachtpfauenauges, *Samia cecropia* [H. Przibram u. H. Schmalfuß, ebd. **187**. 467 (1927)]. Aus Menschenharn hat G. Medes, Journ. Biol. Chem. **87**. Proc. XI (1930) als Abbauprodukte von Tyrosin außer 3,4-Dioxyphenylalanin noch p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure und p-Oxyphenylmilchsäure isoliert. Eine verbesserte Synthese beschreibt Ch. R. Harington, Biochem. Journ. **22**. 407 (1928). Bestimmung von „Dopa“ neben Tyrosin s. H. Schmalfuß und H. Lindemann, Biochem. Zeitschr. **184**. 10 (1927). Über die Rolle der „Dopa“ für die Melaninbildung s. B. Bloch u. F. Schaaf, Biochem. Zeitschr. **162**. 1 (1925). Die Arbeiten von H. Schmalfuß über die Chemie der Melaninbildung und „Dopa“ sind zusammengefaßt in „Die Naturwissenschaften“ **15**. 453 (1927). Erschöpfende Literaturbesprechung s. H. Mahn in Abderhaldens Biochem. Handlexikon **12**. 685 (1930).

K. Hirai u. K. Gondo fanden, daß nur „Dopa“, nicht aber die isomeren 2,4- und 2,5-Dioxyphenylalanine eine Blutzuckererhöhung ähnlich wie Adrenalin gab, woraus auf die Möglichkeit, daß „Dopa“ die Muttersubstanz des Adrenalins (s. a. S. 821) sei, geschlossen wird. Nach B. Kisch, Klin. Wochenschr. **1930**, S. 1063; Biochem. Zeitschr. **220**. 92, 97 (1930) wirkt die als „Omega“ bezeichnete Oxydationsform des Adrenalins katalytisch beschleunigend auf Oxydationsvorgänge, unter anderem auch auf die Oxydation von „Dopa“.

Zu S. 128. Über die blutdrucksteigernde Wirkung oral genommener Adrenalinlösungen s. G. Giragossintz u. H. Mackler, Endocrinology **13**. 88 (1929). — J. Troissier u. Weiss-Roudinesco, La Presse Médic. **1930**, S. 390.

Zu S. 135. Über Mezcalinsucht s. E. Joel, Die Mediz. Welt **1929**, S. 265. — D. N. Buchanan, Brit. Journ. med. Psychol. **9**. 67 (1929). — The Lancet, **1930**, S. 863. — Synthese von 1-3,4,5-Trioxypheylalanin aus 1-Tyrosin über Dinitro- und Diamino-Tyrosin s. E. Waser, A. Labouchère u. H. Sommer, Helv. Chim. Acta **8**. 773 (1925).

Zu S. 138. Nach G. Klein u. G. Pollauf, Österr. bot. Zeitschr. **78**. 251 (1929), läßt sich mit der äußerst empfindlichen mikrochemischen Reaktion mit Platinrhodanid das Vorkommen von Colchicin in den folgenden Liliaceen wahrscheinlich machen: *Bulbocodium*, *Tofieldia*, *Vera-*

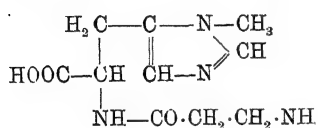
trum anthericum, Hemerocallis, Ornithogalum, Tulipa und spurenweise in anderen.

Darstellung von Colchicin aus der Herbstzeitlose s. F. Chemnitz, Journ. prakt. Chem. (2) **118**. 29 (1928). — Lokalisation in den Samen s. P. Liptak, Ref. Chem. Zentralbl. **1928**, I. 1534. — Bestimmung und Isolierung s. E. C. Davies u. J. Grier, Pharm. Journ. **109**. (4) **55**. 210 (1922).

Zur Behandlung der Gicht s. E. Freund, Wien. klin. Wochenschr. **1926**, S. 1340. — P. F. Richter, Deutsche med. Wochenschr. **1929**, S. 821. — Gegen Gicht, Urticaria und prophylaktisch gegen anaphylaktischen Shock s. F. Arlong u. L. Langeron, Compt. rend. Soc. Biol. **95**. 1321 (1926).

Zu S. 156. Nach R. Krimberg u. S. A. Komarow, Biochem. Zeitschr. **171**. 169. — **176**. 467 (1926), ist das Carnosin der die Magensekretion erregende Bestandteil des Muskelextrakts. J. P. Rasenkov, G. W. Derwies u. S. E. Sserwerin, Zeitschr. f. physiol. Chem. **162**. 95 (1926), führen die safttreibende Wirkung auf Verunreinigungen der Präparate zurück. Nach der Quecksilbermethode gewonnenes Carnosin soll keinen Einfluß auf die Magensekretion besitzen. Nach J. T. Mc Clintock u. H. M. Hines ruft Carnosin histamin-ähnliche Shockwirkung hervor [Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **22**. 515 (1926)].

Im Muskelfleisch der Gans wurde ein Methyl-Carnosin, das Anserin, gefunden, das sich als Paarungsprodukt von N-Methylhistidin und β -Alanin erwies. Es findet sich auch im Muskel des Huhns, der Taube, Krähe, während Carnosin hier wahrscheinlich fehlt. Schlangen- und Rinder-



muskel enthält nur Carnosin; beim Krokodil ließen sich beide Peptide nachweisen. Anserin hat nebenstehende Konstitution. Die Seitenketten haben somit die gleiche Stellung wie im Pilocarpin.

Anserin bildet Nadeln, F. 238—239°, leicht löslich in Wasser, sehr schwer in absol. Alkohol, leichter in Methylalkohol.

$[\alpha]_{\text{D}}^{16} = +11,2^\circ$. — D. Ackermann, O. Timpe u. K. Poller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **183**. 1 (1929). — W. Linneweh, W. Keil u. F. A. Hoppe-Seyler, ebd. **183**. 11 (1929). — F. A. Hoppe-Seyler u. W. u. F. Linneweh, ebd. **184**. 276 (1929). — W. Keil, ebd. **187**. 1 (1930). — W. u. F. Linneweh, ebd. **189**. 80 (1930). — F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **137**. 183 (1930).

Zu S. 157. Zahlreiche Arbeiten befassen sich insbesondere mit dem Nachweis und der Bestimmung von Glutathion. Am größten ist der Gehalt der Nebennieren. Zusammenfassende Übersicht bis 1928 s. L. Binet, La Presse Médic. **1928**, S. 293. — G. Hunter u. B. A. Eagles, Journ. Biol. Chem. **72**. 147 (1927), machten darauf aufmerksam, daß Glutathion kein einfaches Dipeptid aus Glutaminsäure und Cystin sein dürfte, doch wurden diese Zweifel von F. G. Hopkins, ebd. **72**. 185 (1927), zuerst

zerstreut. Später erkannte aber Hopkins, ebd. **84**. 269 (1929), daß Glutathion ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll (Glycin) sei. Die früher nach andern Methoden hergestellten Präparate enthielten auch schon beträchtliche Mengen des Tripeptids. Das Glutathion kann kristallisiert erhalten werden. Die genaue Konfiguration ist noch nicht ermittelt. Wahrscheinlich ist die Carboxylgruppe des Glykokolls frei, dessen Aminogruppe mit dem Cystein verbunden und dieses vermittels der von der Aminogruppe weiter entfernten Carboxylgruppe der Glutaminsäure mit dieser peptidartig vereinigt. — E.C.Kendall, H.L.Mason u. F.McKenzie, Journ. Biol. Chem. **84**. 657 (1929). — **87**. 55. — **88**. 409 (1930). — W. Graßmann, H. Dyckerhoff u. H. Eibeler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **189**. 112 (1930).

Nach V. B. White, Science **71**. 74 (1930), dürfte Glutathion im gesamten Pflanzenreich außer bei den Algen vorkommen. W.H.Camp, ebd. **69**. 458 (1929), hat nach dem mikrochemischen Verfahren von D. E. Fink, ebd. **65**. 143 (1927), mittels Natrium-Nitroprussiat die Verteilung von Glutathion bei *Helianthus annuus*, *Zea mais* und *Alocasia* studiert.

Zu S. 158. Über Protamine s. A. Kossel † u. E. G. Schenck, Zeitschr. f. physiol. Chem. **173**. 278 (1928). — Eine Monographie „Protamine und Histone“ von A. Kossel wurde 1929 von S. Edlbacher herausgegeben. Englische Bearbeitung von Prof. Plimmer.

Zu S. 159. Synthetische Peptamine wurden als „Decarboxypeptide“ von J. v. Braun mit W. Münch und A. Bahn dargestellt und von J. Pohl pharmakologisch geprüft; Ber. d. d. chem. Ges. **60**. 345 (1927). — **62**. 2766 (1929). Während die von M. Guggenheim dargestellten Verbindungen nur schwache physiologische Wirkungen zeigten, wurden hier neben indifferenten auch äußerst aktive Derivate gefunden. Dipeptide mit Propyl- oder höheren Alkylresten erzeugten schon in kleinsten Dosen starke epileptische Krämpfe, setzten besonders bei Katzen die Temperatur stark herab usw. Merkwürdigerweise ging beim Übergang von Dipeptiden zu Tripeptiden (Peptaminen) die Toxizität völlig wieder verloren, gleichgültig welche Gruppen vorhanden waren. Auch eine weitere Vergrößerung der Moleküle führte nicht in das Gebiet pharmakologisch wirksamer Verbindungen zurück.

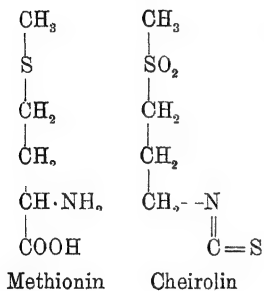
Reines Spilanthol erhielten M. Asano u. R. Kanematsu, Journ. Pharm. Soc. Japan **1927**, S. 77, aus *Spilanthes Acmella*. Riecht heuartig, siedet bei 165°. Die vorläufige Konstitutionformel wird wie folgt angegeben:

$\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} : \text{C} : \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Damit wäre Spilanthol mit Pellitorin (s. S. 793) isomer.

Über die Synthese des Capsaicins s. E. Späth u. St. F. Darling, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 737 (1930). — Durch den Geschmack erkennt

man noch Verdünnungen von 1:2 Millionen, E. H. Wirth u. E. N. Gätther-coal, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **13**. 217 (1924). — s. a. R. Wasicky u. Fr. Klein, Tschirch-Festschrift, **1926**, S. 357. — Über synthetische Stoffe von scharfem, pfefferartigem Geschmack s. E. Ch. S. Jones u. F. L. Pyman Journ. Chem. Soc. **127**. 2588 (1925). — S. Kobayashi, Chem. Zentralbl. **1928**, I, 1030. — T. Széki, Arch. d. Pharm. **268**. 151 (1930).

Zu S. 166. J. H. Müller, Journ. of Bact. **7**. 309 (1922), Journ. Biol. Chem. **56**. 157. — **58**. 373 (1923), isolierte aus dem Hydrolysat von Casein und Eialbumin eine schwefelhaltige Säure der Zusammensetzung $C_5H_{11}NO_2S$. Die gleiche Verbindung, F. 272°, dünne monokline Tafeln, leicht löslich in Wasser, linksdrehend, fand S. Odake, Bioch. Zeitschr. **160**. 446 (1925) im alkoholischen Extrakt der Hefe, in dem er kurz zuvor eine andere schwefelhaltige Verbindung, die Adenyl-thiomethyl-pentose, zusammen mit Suzuki und Mori (s. S. 209) nachgewiesen hatte. G. Barger und F. P. Coyne bezeichneten die Aminosäure von Müller als Methionin. Sie erkannten in ihr die Muttersubstanz des Cheirolins



und gaben ihr die nebenstehende Konstitution einer γ -Thiomethyl- α -Aminobuttersäure. Sie konnten Methionin auch aus Gelatine gewinnen und es künstlich darstellen. [Journ. Biol. Chem. Proceed. Juni 1928. — Bioch. Journ. **22**. 1417 (1928)]. Eine andere Synthese stammt von W. Windus und C. S. Marvel, Journ. Amer. Chem. Soc. **52**. 2575 (1930).

Zu S. 170. Über den Harnstoff-Gehalt höherer Pilze s. K. Tauböck, Österr. bot. Zeitschr. **76**. 43 (1927). — N. N. Iwanoff, Bioch. Zeitschr. **192**. 36 (1928). A. Gluschke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **147**. 71 (1929), stellte im Gegensatz zu den Theorien, die eine Verwertung des Harnstoffs bei Wiederkäuern zur Eiweißsynthese annehmen, fest, daß hohe Harnstoffgaben toxische Wirkungen erzeugen. Intoxikationserscheinungen bei Kühen werden damit in Zusammenhang gebracht, daß die verzehrten Gräser eine Harnstoffzersetzung infolge ihres Ureasegehaltes verursachen.

Zu S. 179. A. Tokarewa, Zeitschr. f. physiol. Chem. **158**. 28 (1926), fand geringe Mengen Kreatinin in etiolierten Keimlingen von *Lupinus luteus*. Nach W. Linneweh, Zeitschr. f. Biol. **86**. 345. (1927), ist das Vorkommen von Kreatin und Kreatinin im Erdboden und in der Pflanze zweifelhaft, da die Reaktionen nach Jaffé, Weyl und Salkowski nicht für diese Verbindungen allein charakteristisch sind.

Zu S. 180. Großes Interesse erregten einige Zeit synthetische Polymethylendiguanidine, Synthalin und Synthalin B, da man in ihnen oral wirksame Ersatzmittel für das Insulin gefunden zu haben hoffte. In diesem Zusammenhang ist auch das Galegin mehrfach auf seine den

Blutzucker herabsetzende Wirkung untersucht worden. Auch Galegin ist oral wirksam, doch ist der Effekt nicht stark genug, inkonstant und die hypoglykämischen Dosen liegen im Tierversuch zu nahe bei den toxischen. H. Müller u. H. Reinwein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **125**. 212 (1927). — H. Simmonet u. G. Tanret, Compt. rend. de l'Acad. **184**. 1600 (1927). — **185**. 1616 (1927). — Bull. Soc. Chim. Biol. **10**. 796 (1928). — W. Eliassow, Arch. f. Verdauungskrankh. **42**. 489 (1928). — F. Rathery u. L. Levina, La Presse Médic. **1928**, S. 1481. — H. Leclerc, ebd. **1928**, S. 1634. — D. Aronin, Bull. Génér. de Thérap. **180**. 412 (1929).

Zu S. 182. Der den Blutdruck erhöhende Stoff der Prostata-drüse (Ochs) erwies sich als β -Methylhydantoin. J. B. Collip u. R. Sandin, Trans. roy. Soc. Canada **22**. 185 (1928). — s. a. S. 858.

Als neuen stickstoffhaltigen Bestandteil der Vegetabilien fanden R. Fosse und Mitarbeiter die Allantoinsäure. In zahlreichen Leguminosen ist das Enzym Allantoinase enthalten, das Allantoin in Allantoinsäure überführt. R. Fosse und A. Brunel, Compt. rend. de l'Acad. **188**. 426 (1929).

Zu S. 185. Neuere Erfahrungen über die Verbreitung des Ergothionins (Thionin) s. S. 685.

Zu S. 188. Über die Bedeutung des Histamins siehe bei Hormone. Zusammenfassende Darstellungen: W. Feldberg u. E. Schilf, Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie, Berlin 1930. — A. Küpper, Ergebn. d. Physiol. 1930. — Klin. Wochenschr. **1930**, S. 2137.

Zu S. 199. Eine verbesserte Methode zur Synthese von Cytosin beschrieben G. E. Hilbert u. T. B. Johnson, Journ. Amer. Chem. Soc. **52**. 1152 (1930). Nach T. B. Johnson u. R. D. Coghill, ebd. **47**. 2838 (1925), ist 5-Methyleytosin ein Bestandteil der Nucleinsäuren aus Tuberkelbazillen.

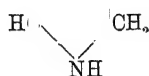
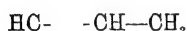
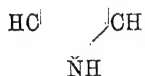
Zu S. 205. Nach D. J. Macht u. H. Schroeder, Klin. Wochenschr. **1930**, S. 2429, hat der Tee infolge eines Gehaltes an Adenin geringere Caffeinwirkung als der Kaffee. Nach M. V. Buell u. M. E. Perkins, Journ. Biol. Chem. **72**. 745 (1927), läßt sich aus Schweineblut ein mit Guanin isomeres Oxyadenin isolieren, das sich mit synthetischem 6-Amino-2-oxypurin identisch erwies.

Das weiße Flügelpigment der Kohlweißlinge (*Pieris brassicae* u. *napi*) besteht nach C. Schöpf u. H. Wieland, Ber. d. d. chem. Ges. **59**. 2067 (1926), aus einer Di-Harnsäure-Verbindung der Formel $(C_5H_5N_4O_3)_2$. Es wurde Leukopterin genannt.

Zu S. 208. Adenosin ist als der herzaktive Bestandteil der Muskel-extrakte und Extrakte mancher Organe erkannt worden; s. a. S. 855, ferner A. N. Drury u. A. M. Wedd, Journ. of Physiol. **70**. (1930).

Zu S. 211. Über die Herzwirkung der Adenosinphosphorsäure s. H. Rothmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **155**. 129 (1930). Nach M. V. Buell u. M. E. Perkins, Journ. Biol. Chem. **76**. 95 (1928), lassen sich mikroanalytisch (nephelometrisch) im Menschenblut 10 – 30 mg dieses Nucleotids (Adenylsäure) pro 100 ccm nachweisen. G. Embden u. H. J. Deuticke, Zeitschr. f. physiol. Chem. **190**. 62 (1930) fanden die Adenosinphosphorsäure auch in frisch verarbeiteten Kalbsnieren und identifizierten sie mit der früher schon von Embden u. Schmidt gewonnenen Muskeladenylsäure. H. O. Calvery, Journ. Biol. Chem. **68**. 593 (1926), fand das Nucleotid des Adenins in Teeblättern und erkannte es als identisch mit der Adenylsäure aus Hefe; später [ebd. **72**. 549 (1927)] konnte er auch die Nucleotide des Guanins und Cytosins aus Teeblättern isolieren. Auch sie entsprachen jenen aus Hefenucleinsäure gewonnenen (Guanylsäure, Cytidinphosphorsäure).

Zu S. 231. Die 4. Hämopyrrolbase ist das Opsopyrrol von nebenstehender Konstitution. Durch die Synthese des Hämins (Hans Fischer, Nobelpreis 1930) ist der Chemismus des Blutfarbstoffs aufgeklärt. Siehe H. Fischer, Annal. d. Chem. **468**. 98 (1929). — Klin. Wochenschr. **1930**, Nr. 48 (Beilage).



Aus 6 kg Pfeffer erhielten A. u. R. Pictet, Helv. Chim. Acta **10**. 593 (1927), eine genügend große Menge einer flüchtigen Base, um sie als β -Methylpyrrolin $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$, identifizieren zu können. Die Base ist (als salzsaures Salz) schwach rechtsdrehend; $[\alpha]_D = +2,77^\circ$.

Nach O. Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **154**. 171. — **158**. 77 (1926). — **170**. 1 (1927), enthalten Hafersamen das gleiche Eisenporphyratin wie die Hefe, dessen Bau im wesentlichen mit jenem des Hämatins übereinstimmt. Damit ist nach Schumm „der Beweis erbracht, daß die höheren Pflanzen ebenso wie tierische Organismen synthetisch ein Hämatin bilden, das alle bekannten Eigenschaften des tierischen Hämatins hat“.

Zu S. 243. Durch die einfache und ergiebige Synthese des α -Aminopyridins (Tschitschibabin) ist der Pyridinchemie ein neues weites Feld erschlossen worden. Über neuere Synthesen biologisch wichtiger Pyridinkörper s. H. u. H. Horsters, Abderh. Handb. d. biol. Arbeitsmeth. I, 2. II, S. 2879 (1930).

Über vergleichende pharmakologische Untersuchungen von Piperidin-Alkaloiden, bzw. Pyridin- und Piperidinderivaten s. P. Boyer, La Presse Méd. **1928**, S. 314. — Dissertat. Paris 1927. — R. Hunt u. R. R. Renshaw, Journ. Pharm. exp. Ther. **35**. 75 (1929).

Zu S. 248. Trigonellin fanden H. Thoms u. C. Dambergis, Arch.

d. Pharm. **268**. 39 (1930), neben Cholin unter den Inhaltsstoffen von *Dictamnus albus* (Rutaceen).

Coffearin ist tatsächlich identisch mit Trigonellin, s. J. Pritzker u. R. Jungkunz, Zeitschr. f. Unters. d. Lebensm. **51**. 97 (1926). — H. Schaller, Dissert. Zürich 1928.

Zu S. 251. Darstellung von Arecolin s. E. Merck, D. R. P. 485139 (1929). — Fabriksmäßige Gewinnung s. F. Chemnitius, Journ. prakt. Chem. [2] **117**, 147 (1927). Die von E. Winterstein u. A. Weinhausen als Isoguvacin bezeichnete Base, die sie für ein Pyrrollderivat ansahen, erwies sich mit Arecaidin identisch (Privatmitteilung von E. Winterstein).

Zu S. 268. Piperin läßt sich mikrochemisch am sichersten durch die Mikrosublimation nachweisen, das Sublimat durch Behandeln mit Cadmiumchlorid in stark saurer Lösung. Auch die Spaltungsprodukte lassen sich durch eindeutige Reaktionen nachweisen. Nach diesen Methoden ist Piperin stets nur in den Samen und Früchten der Piperarten zu finden, nie in vegetativen Organen. G. Klein u. M. Krisch, Österr. botan. Zeitschr. **78**. 257 (1929).

Zu S. 271. Über die Gewinnung von Coniin und Conhydrin s. F. Chemnitius, Journ. prakt. Chem. (2) **118**. 25 (1928). Mikrochemische Reaktionen s. M. Wagenaar, Pharm. Weekbl. **1929**, S. 757. Mikrodestillation aus dem Pflanzengewebe und Nachweis mit Chloranil. So läßt sich noch 1 Millionstel g eindeutig nachweisen. Diese Reaktion zeigte, daß *Sambucus nigra* sicher kein Coniin enthält (s. S. 889 u. 902); s. G. Klein u. E. Herndlhofer, Österr. botan. Zeitschr. **76**. 229 (1927). Über eine vereinfachte Coniin-Synthese s. G. Koller, Monatsh. f. Chem. **47**. 393 (1926).

Zu S. 279. Über den Einfluß der Düngung auf den Alkaloidgehalt der Granatbaumrinde s. E. Maurin, Bull. Soc. Bot. France **75**, 280 (1928). Über Salze des Pelletierins s. G. Tanret, Journ. Pharm. Chim. **8**. 112 (1928). Über Methyloppetierin s. J. Meisenheimer u. E. Mahler, Annal. d. Chem. **462**. 301 (1928).

Zu S. 286. Über die Technik der Atropindarstellung s. F. Chemnitius, Journ. prakt. Chem. (2) **116**. 276 (1927). Über den Alkaloidgehalt von atropinführenden Pflanzen s. M. Stulnikow, Ref. Chem. Zentralbl. **1928**, I, 1294. — S. Osada, (*Datura alba*, *Formosa*), ebd. **1927**, I, 1844. — H. R. Watkins u. S. Palkin, Journ. Amer. pharm. Assoc. **16**. 1039 (1927). (*Hyoscyamus niger*).

Über Belladonin, das ein Ester des Tropins mit polymerisierter Atropasäure ist, sowie über die Nichtexistenz des von Hesse beschriebenen Bellatropins s. M. u. M. Polonovski, Compt. rend. de l'Acad. **188**. 179 (1929). Über die physiologische Auswertung von Extractum Belladonnae und atropinhaltigen Präparaten am überlebenden, in Pilocarpin-Lösung gehaltenen Kaninchendarm s. L. Jendrassik u. G. Will, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **153**. 94 (1930).

Zu S. 301. Nach G.R. Edwards u. H. Rogerson. Biochem. Journ. **21**. 1010 (1927) kommt Scopolamin auch in *Fabiana imbricata* vor. Hier war 1886 von Lyons ein Alkaloid Fabianin angegeben worden, das später nicht wiedergefunden wurde. Über die technische Gewinnung von Scopolamin s. F. Chemnitius, Journ. prakt. Chem. (2) **120**. 221 (1928). Über Pseudoscopin und Scopolin s. M. u. M. Polonovski, Compt. rend. de l'Acad. **185**. 277 (1927). — **186**. 147 (1928). Toxikologisches zum Falle Queck (Giftmord mit 13 mg Scopolamin per os und Cyankali-Injektion) s. U. G. Bijlsma u. J. E. Brouwer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **138**. 190 (1928). — Arch. Néerl. Physiol. **14**. 281 (1929). — A. Schirm u. D. H. Wester, Arch. d. Pharm. **266**. 283, 290 (1928).

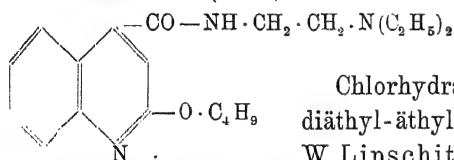
Zu S. 311. Über die Herstellung von Cocain s. F. Chemnitius, Journ. prakt. Chem. (2) **116**. 285 (1927). — Duilius, Chem.-Ztg. **54**. 31 (1930). — Zur Mikrochemie s. M. Wagenaar, Pharm. Weekbl. **1930**, I, 229. — Nach G. Klein u. H. Sonnleitner, Österr. Botan. Zeitschr. **76**. 263 (1927), läßt sich Cocain in der Pflanze am besten durch Mikrosublimation und Nachweis im Sublimat mit Goldechlorid und Bromkalium verfolgen.

Von Cocain-Ersatzmitteln sind neuerdings von größeren Firmen die folgenden in den Handel gebracht worden:

$H_2N \cdot C_6H_4 \cdot CO - O \cdot CH_2 \cdot CH \cdot [N \cdot (C_2H_5)_2] \cdot CH_2 \cdot CH \cdot (CH_3)_2$ Methansulfonat des p-Aminobenzoesäure-N-diäthyl-leucinol-esters (über Leucinicholin s. S. 65).

Panthesin (Supracain, S. F. 147).

Einführende Arbeiten: O. Winterstein, Münchn. med. Wochenschr. **1927**, S. 1746. — R. Pflimlin, Schweiz. med. Wochenschr. **1927**, S. 1268. — E. Speiser, ebd. **1929**, S. 410. — E. Rothlin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **144**. 197 (1929).



Chlorhydrat des α -Butyl-oxycinchoninsäure-diäthyl-äthylendiamids, Percain (Nupercain).

W. Lipschitz u. W. Laubender, Klin. Wochenschr. **1929**, S. 1438. — R. Höfer, ebd. **1929**, S. 1249. — K. Henschen, Münchn. med. Wochenschr. **1929**, S. 860.

$C_4H_9 \cdot HN \cdot C_6H_4 \cdot CO - O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$, Chlorhydrat des N-Butyl-p-Aminobenzoesäure-dimethylamino-äthylesters. — Pantocain. — Einführende Arbeiten: O. Wiedhopf, Deutsche med. Wochenschr. **1931**, S. 13. — C. Hirsch, ebd. **1931**, S. 15. — M. Ernst, Münchn. med. Wochenschr. **1931**, S. 9. — A. Tobeck, Med. Klin. **1931**, S. 21.

$H_2N \cdot C_6H_4 \cdot CO - O \cdot CH_2 \cdot C(CH_3)_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$, Chlorhydrat des p-Aminobenzoesäure-2,2-dimethyl-3-diäthylamino-propylesters.

Larocain. — K. Fromherz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **158**. 368 (1930). — H. Kemkes, Zentralbl. f. Chirurgie **58**. 591 (1931).

Zu S. 335. Über die Isolierung von Nicotin aus *Nicotiana attenuata* s. J. F. Couch, Amer. Journ. Pharm. **99**. 519 (1927). Nach M. Ehrenstein, Zeitschr. f. angew. Chem. **1928**, S. 1112, sind in den höher siedenden basischen Fraktionen bei der Nicotiningewinnung aus Tabak noch zwei weitere Alkaloide enthalten, von welchem das als Nornicotin bezeichnete bei 130° und 11 mm Druck siedet, das andere bei 137°; letzteres wird für identisch mit Pyridyl-Piperidin gehalten, wofür Pictet auch das Nicotimin ansah (s. S. 346). Siehe auch die neue Arbeit über Anabasin.

Über eine neue Nicotinsynthese s. E. Spät u. H. Bretschneider, Ber. d. d. chem. Ges. **61**. 327 (1928). Über Reduktionsprodukte von Nicotin s. J. P. Wibaut u. J. Overhoff, Rec. trav. chim. Pays Bas **47**. 935 (1928). — W. Windus u. C. S. Marvel, Journ. Amer. Chem. Soc. **52**. 2543 (1930). — W. R. Harlan u. R. M. Hixon, ebd. **52**. 3385 (1930).

Aus der neueren analytischen Literatur seien genannt: B. Pfyl u. O. Schmitt (Reichsgesundheitsamt), Zeitschr. Unters. Lebensm. **54**. 60 (1927), bestimmen Nicotin in Tabak und Tabakrauch durch Fällung in neutraler Lösung als Dipikrat, Titration desselben gegen Phenolphthalein, Überführung der freien Basen in Toluol und Titration gegen Jodeosin. Bestimmung in Leichenteilen nach Stas-Otto und Wägung als Pikrat s. B. Kraft u. G. Steinhoff, Arch. d. Pharm. **267**. 609 (1929). Bestimmung als Tetrachlorojodid s. F. D. Chattaway u. G. D. Parkes, Journ. Chem. Soc. **135**. 2817 (1929). Halbmikromethode von J. Burmann, Helv. Chim. Acta **13**. 785 (1930). Mikroreaktionen s. M. Wagenaar, Pharm. Weekbl. **1929**, S. 773. Der histochemische Nachweis des Nicotins ist nach G. Klein u. E. Herndlhofer, Österr. Botan. Zeitschr. **76**. 222 (1927), am besten durch Mikrodestillation und die Reaktion mit Goldchlorid-Bromnatrium nach Behrens-Kley durchzuführen; Empfindlichkeitsgrenze 1:400 000. So wurde Nicotin auch im Tabaksamen nachgewiesen; seine Menge ist aber sehr gering.

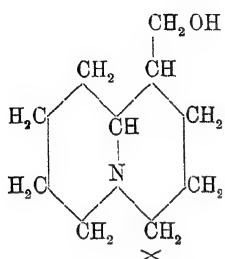
Nach J. Chaze, Compt. rend. de l'Acad. **187** 837 (1928), enthalten die Samen, wie bisher angenommen (s. a. S. 904), kein Nicotin, das erst in den Keimpflanzen, und zwar in den Zellvakuolen entsteht. Zur Biochemie des Tabaks s. a. K. Mothes, Planta **5**. 563 (1928). — Apoth.-Zeitg. **45**. 194 (1920). — G. Klein, Österr. Botan. Zeitschr. **78**. 67 (1929). — L. Rosenthaler, Apoth.-Zeitg. **44**. 1433 (1929). — A. Fodor u. A. Reifenberg, Biochem. Journ. **19**. 827 (1925). — **21**. 765 (1927). — Zeitschr. f. physiol. Chem. **162**. 1 (1926). — M. Ehrenstein, Arch. d. Pharm. **268**. 430 (1930).

Fortschrittsberichte über Chemie und Verwertung des Tabaks s. R. Kissling, Chem.-Ztg. (Fortschr.-Ber.) **52**. 102 (1928). — **54**. 95 (1930).

Über Tabakgenuß, Nicotinbestimmung am Blutegelpräparat usw. s. A. Winterstein u. E. Aronson, Schweiz. med. Wochenschr. **1929**, S. 550. —

Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **107**. 487 (1927). — **108**. 530 (1928). — **110**. 664 (1929). — E. C. Conte Corti, Die trockene Trunkenheit. Ursprung, Kampf und Triumph des Rauchens. Leipzig 1930.

Zu S. 357. Dem Lupinin wird nebenstehende Formel zugeschrieben.



Lupinin nach Karrer

Cl. Schöpf, O. Thoma, E. Schmidt u. W. Braun, Annal. d. Chem. **465**. 97 (1928). — P. Karrer, F. Canal, K. Zohner u. R. Widmer, Helv. Chim. Acta **11**. 1062 (1928). — P. Karrer u. A. Vogt, ebd. **13**. 1073 (1930). — G. R. Clemons, G. C. Leitch u. R. Raper, Journ. Chem. Soc. **133**. 1811 (1928). — **135**. 1927 (1929).

Nach K. Winterfeld u. F. W. Holschneider, Ber. d. d. chem. Ges. **64**. 137 (1931), besteht Lupinin aus einem Gemisch von 2 Strukturisomeren, und zwar liegt im Lupinin aus gelben Lupinen in überwiegender Menge die Verbindung von obiger Struktur vor; daneben aber auch die Allo-Lupinin genannte Verbindung, bei welcher die CH_2OH -Gruppe an dem mit \times bezeichneten C-Atom anzunehmen ist. Näheres s. die Dissertationen von H. Steinsiek, Marburg 1927 und K. Krieg, Marburg 1928.

Mit Lupinin identisch ist wahrscheinlich das kristallisierende Alkaloid von Anabasis aphylla (Chenopodiaceen, s. Nachtrag zu S. 722). Über Spartein s. K. Winterfeld, Arch. d. Pharm. **266**. 299 (1928). — **268**. 308 (1930). — K. Winterfeld, F. W. Holschneider u. C. v. Rauch, ebd. **267**. 433 (1929). — K. Winterfeld u. W. Ipsen, ebd. **268**. 372 (1930). — P. Karrer, B. Shibata, A. Wettstein u. L. Jacobowicz, Helv. Chim. Acta **13**. 1292 (1930). Karrer ging von der Annahme aus, daß Spartein ein Kondensationsprodukt von Lupinin und Piperidin sein könnte. Es wurden 4 Formeln in Erwägung gezogen. Spartein wurde der erschöpfenden Methylierung nach Hofmann unterworfen und die ungesättigten Zwischenprodukte reduziert. Der schließlich erhaltene Kohlenwasserstoff $\text{C}_{15}\text{H}_{32}$ wurde mit den synthetischen Pentadecanen verglichen, die entsprechend den 4 angenommenen Strukturformeln in Betracht kamen. Eine endgültige Entscheidung konnte aber nicht getroffen werden, da sich alle synthetischen Kohlenwasserstoffe dem aus Spartein gewonnenen ähnlich verhielten. Am vollkommensten war die Übereinstimmung mit der Verbindung $\text{C}_6\text{H}_{13} \cdot \text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7) \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$.

Beim oxydativen Abbau des Sparteins fand Winterfeld α -Methylpyrrolidin. Ein bestimmteres Bild über die Konstitution ergab sich aber erst aus dem Studium des Lupanins. Dieses muß einen Lactamring enthalten. Beim Versuch diesen mit Jodwasserstoffsäure bei 240° zu reduzieren, wurde das Lupanin-Molekül aufgespalten. Dabei entstand neben einer Pyrrolbase das schon von Cl. Schöpf beschriebene β -Lupinan, $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}$, das sich identisch erwies mit der von H. Kondo bei der Zink-

nen, erneut studiert. Jo Go, Jap. Journ. med. Scienc. IV. Pharm. **2**. 77 (1927). — K. Ryô, Folia pharm. Jap. **6**. 232, 247 (1927). — Referate Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. **45**. 554. — **44**. 150 (1928). Rutamin wirkt hauptsächlich auf den Uterus kontrahierend, weniger auf den Darm und die Blutgefäße. Tod durch Atemlähmung. Dosis letalis minima subcutan 1—1,2 g pro kg; intravenös (Maus) 0,13 g pro kg. Im Organismus findet Oxydation zu Indoleessigsäure statt. In manchen Funktionen besteht Antagonismus gegenüber Adrenalin, nicht gegen Atropin; es scheinen die fördernden Fasern des Sympathikus gelähmt zu werden.

Zu S. 374. E. Späth u. E. Lederer, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 120 (1930), beschreiben die Synthese des Harmans, vom β -Indoläthylamin (Tryptamin, Rutamin) ausgehend. In analoger Weise wurde auch Harmalin und Harmin synthetisiert. Auch S. Akabori u. K. Saito, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2245 (1930), haben ähnliche Synthesen von Harman und Harmin beschrieben. Über die Synthese von Acetylharmalin s. H. S. B. Barrett, W. H. Perkin u. R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **135**. 2942 (1929). — Synthese von Carbolinderivaten: J. N. Ashley u. R. Robinson, ebd. **133**. 1376 (1928). — G. Tatsu, Journ. Pharm. Soc. Jap. **49**. 749 (1929). — E. Späth u. E. Lederer, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2102 (1930).

Über Harmalin, Harmin und Benzylidenharmin s. V. Hasenfratz, Anal. Chim. Phys. **1927**, S. 151. — V. Hasenfratz u. R. Sutra, Compt. rend. de l'Acad. **185**. 1048 (1927).

Seit der Entdeckung der Identität des Harmins mit dem Banisterin und Yagein (s. S. 754), hat das Harmin praktisches Interesse erlangt. Über die Wirkung des Harmins, die mit jener des Caffeins verglichen wird, auf Grund von Selbstversuchen s. L. Halpern, Deutsche med. Wochenschr. **1930**, S. 1252. Klinisches und Pharmakologisches über Harmin s. a. G. Marinesco, A. Kreindler u. A. Scheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **154**. 301 (1930). Erfahrungen bei postencephalitischem Parkinsonismus s. H. Frank u. O. Schlesinger, Klin. Wochenschr. **1930**, S. 1864.

Über die Wirkung des Harmins und Hermalins s. F. Seto, Folia pharm. Jap. **11**. 18 (1929); über jene des Tetrahydronorharmans J. A. Gunn u. H. Allan, Quart. Journ. of Pharm. and Pharmacol. **1929**, II 525; über jene des Tetrahydroharmins J. A. Gunn, ebd. **1930**, III 1; über jene des Hermalols J. A. Gunn u. A. J. L. Simonart, ebd. **1930**, III 219.

Zu S. 380. Synthese des Evodiamins im Sinne des S. 383 angegebenen Schemas s. Y. Asahina u. T. Ohta, Ber. d. d. chem. Ges. **61**. 319 (1928). — Totalsynthese des Rutaecarpins s. Y. Asahina u. T. Ohta, Journ. pharm. Soc. Jap. **48**. 51 (1928). — Durch sorgfältiges Erhitzen geht Evodiamin in Rutaecarpin über; s. Y. Asahina u. T. Ohta, ebd. **49**. 157, 1162 (1929).

Zu S. 383. Über die Verhinderung der Spaltung von Acetylcholin durch Physostigmin-Gaben s. Nachträge zu Acetylcholin. Nach L. Garreton, G. Pascalis u. L. Thuillant, *La Presse Méd.* **1930**, S. 1365. — **1931**, S. 8, kann man durch Injektion von 0,5 mg Physostigmin (Salicylat) die Allgemeinnarkose vertiefen. Dies ist besonders bei Operationen von Menschen erwünscht, die schwer einzuschläfern sind. Das sind vornehmlich jene, bei welchen der „reflexe oculocardiaque“ negativ ausfällt, die nämlich auf einen Druck auf den Augapfel nicht mit Pulsverlangsamung reagieren.

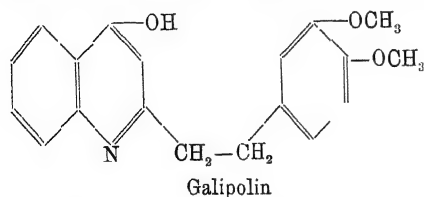
Zu S. 391. Über Kynurensäure-Bildung aus Tryptophan und dessen Derivaten s. W. Robson, *Biochem. Journ.* **22**, 1157, 1165 (1928). — C. P. Berg, *Journ. Biol. Chem.* **87**, Proc. X (1930).

Zu S. 395. Nach G. Klein u. F. Schusta, *Österr. Botan. Zeitschr.* **79**, 231 (1930), läßt sich Echinopsin durch empfindliche und eindeutige Reaktionen mit Jodsalzen mikrochemisch in Pflanzen nachweisen. Es konnte so die Verteilung des Alkaloids und Änderung des Gehalts bei 9 Echinopsarten verfolgt werden.

Zu S. 399. F. Johannessohn, *Chinin in der Allgemein-Praxis unter Berücksichtigung pharmakologischer Befunde*. Amsterdam 1930. — W. J. Bais, U. G. Bijlsma, H. Pinkhof, W. Schüffner u. P. Van der Wielen, *Kina en kinine*. Leiden 1927. — Ende 1930 wurde das 300jährige Jubiläum der Anwendung der Chinarinde in der Medizin gefeiert; siehe *Brit. Med. Journ.* **1930**, S. 969. — C. J. S. Thompson, ebd. **1928**, S. 1188. — *Journ. Amer. Med. Assoc.* **1930**, S. 1350. — *The Lancet*, **219**, 1422 (1930).

Unter den zahlreichen Veröffentlichungen nehmen besonders die Arbeiten über Malariabehandlung (Plasmochin) einen breiten Raum ein. Bemerkenswert sind ferner die Versuche, die *Cinchona febrifuga* als billigen Chinin-Ersatz allgemeiner einzuführen. Über die Erfahrungen in der Behandlung gewisser Rhythmusstörungen des Herzens mit Chinidin, über die eine Reihe neuer Publikationen vorliegen s. den zusammenfassenden Aufsatz von E. Boden, *Fortschr. d. Therapie*, **1930**, S. 326. — Plasmochin ist N-Diäthylamino-isopentyl-8-amino-6-methoxychinolin.

Zu S. 437. Mikrochemischer Nachweis von Cytisin in der Pflanze s. G. Klein u. E. Farkass, *Österr. Botan. Zeitschr.* **79**, 107 (1930).



Zu S. 441. Zusammenfassender Bericht über die Alkaloide der Angosturarinde von J. Tröger, *Pharmazeut. Zentralhalle* **70**, 213 (1929). — E. Späth u. G. Papaioanu, *Monatsh. f. Chem.* **52**, 129

(1929), beschreiben die Synthese des Galipolins, einer aus dem Phenolbasengemisch isolierten Verbindung (F. 193°), die bei der Methylierung in Galipin übergeht.

Als neue Basen der Angosturarinde geben E. Späth u. J. Píkl, Ber. d. d. chem. Ges. **62**. 2244 (1929). — Monatsh. f. Chem. **55**. 352 (1930), an: 2-n-Amyl-4-methoxy-chinolin, Chinolin, 2-Methylchinolin, 2-n-Amylchinolin und 1-Methyl-2-keto-1,2-dihydrochinolin. Als gemeinsames Ausgangsmaterial der Synthese der Angostura-Alkaloide in der Pflanze vermuten Späth und Píkl ein Derivat der Anthranilsäure.

Zu S. 444. Die Rinde von *Strychnos henningsii* enthält nach M. Rindl, Afric. Journ. Scienc. **26**. 50 (1929), 5—6% Alkaloide, die kaum toxisch sind. Eines derselben wurde in kristallisierter Form erhalten; F. = 280,5°, Zusammensetzung etwa $C_{20}H_{30}N_2O_3$.

H. Wieland u. G. Oertel, Annal. d. Chem. **469**. 193 (1929), beschreiben ein neues Alkaloid, Vomicin, das von E. Gmelin aus den in der Strychnin-Fabrikation anfallenden Restlaugen in schön kristallisierter, einheitlicher Form isoliert wurde. Die Base kristallisiert aus 80proz. Alkohol in farblosen Nadeln, aus Aceton in sechsseitigen Prismen. Vomicin, $C_{22}H_{21}N_2O_4$, ist eine einsäurige Base, deren Salze sauer reagieren. Enthält einen aromatischen Ring und eine Lactamgruppe; weder Methoxyl-, noch N-Methyl- oder Dioxymethylengruppen. Nach E. Ruickoldt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **149**. 370 (1930), erzeugt Vomicin klonische Krämpfe bei Warmblütlern, die von höheren Gehirnzentren ausgehen; sie sind nur bei intravenöser, nicht bei subcutaner Injektion auslösbar. Katzen und Kaninchen werden auch mit der 12fachen Menge jener, die zu Krämpfen führt, nicht tödlich vergiftet. Vomicin wird offenbar im Organismus schnell entgiftet. Blutdruck und Atmung werden wenig beeinflusst.

Der Name des neuen Alkaloids erscheint nicht glücklich gewählt, da das Vomicin nicht brechenenerregend wirkt und die Bezeichnung Brechnuß, *Nux vomica*, auf einer alten Verwechslung mit einer brechenenerregenden Art beruht.

H. Wieland u. W. Münster, Annal. d. Chemie **469**. 216 (1929). — **480**. 39 (1930), erhielten durch Oxydation von Brucin mit Chromsäure die Säuren $C_{16}H_{20}N_2O_4$ und $C_{17}H_{22}N_2O_6$, die den aus Vomicin gewonnenen ähneln. Sie konnten erst nicht aus Strychnin erhalten werden, während Hanssen (1884) eine Säure $C_{16}H_{18}N_2O_4$ aus Brucin und Strychnin gewonnen hatte. Die Nachprüfung auf Veranlassung von Wieland durch F. Cortese, Annal. d. Chem. **476**. 280 (1929), zeigte, daß beide Hauptalkaloide die gleichen Säuren liefern. Unter geeigneten Bedingungen entsteht bei der Oxydation durch Chromsäure, die ebenfalls von Hanssen schon beschriebene Säure $C_{19}H_{22}N_2O_6$, die dann zu den Säuren C_{17} und C_{16} weiter abgebaut werden kann. Die Säure C_{19} entsteht aus Brucin offenbar dadurch, daß die beiden benachbarten C-Atome, die Methoxylgruppen tragen, wegoxydiert werden. Diese Versuche bestätigen wieder, daß Brucin als o-Dimethoxystrychnin aufzufassen ist, wie dies insbeson-

dere durch Leuchs und Kröhnke (s. u.) sichergestellt wurde, die die Säure $C_{17}H_{22}N_2O_6$ durch Oxydation von Diaminostychnin mit Chromsäure erhielten. Über Abbauprobungen am Dihydrobrucin s. H. Wieland u. W. Gumlich, *Annal. d. Chem.* **482**, 50 (1930).

Fortsetzung der Untersuchungen von H. Leuchs.

H. Leuchs, K. Bender u. W. Wegener, 47. Mitteilung. *Ber. d. d. chem. Ges.* **61**, 2349 (1928). — Über das Verhalten von Abkömmlingen der Hanssenschen Säure $C_{19}H_{22}N_2O_6$, besonders bei der Oxydation mit Brom und Quecksilberoxyd.

H. Leuchs, 48. Mitteil., ebd. **62**, 407 (1929). — Die Spaltung des Oxims der Brucinonsäure durch Alkali.

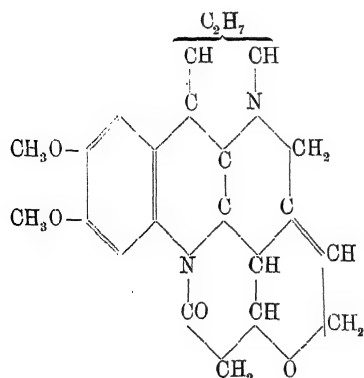
H. Leuchs u. A. Hoffmann, 49. 52. 54. Mitteil. ebd. **62**, 1253, 2303 (1929). — **63**, 439 (1930). — Über die Oxydation der aus Hanssen-Säure gewonnenen Körper $C_{19}H_{22}N_2O_8$ und $C_{19}H_{22}N_2O_9$ durch Kaliumpermanganat. — Reduktion und Oxydation der C_{17} -Alkaloide aus Brucin. — Über den Zusammenhang der drei C_{17} -Reihen des Brucinabbaus.

H. Leuchs, W. Wegener u. A. Hoffmann, 50. Mitteil. ebd. **62**, 1929 (1929). — Umwandlungen der Base $C_{17}H_{30}O_3N_2Br_2$ aus Kakothelin. H. Leuchs u. F. Kröhnke, 51. 53. 55. 57. 58. Mitteil. ebd. **62**, 2176, 2598 (1929). — **63**, 1045, 3184 (1930). — **64**, 455 (1931). — Der Abbau von Brucin und Strychninderivaten zum gleichen Produkt. — Oxydationsprodukte der reduzierten Hanssen-Säure. — Die Oxydation des Strychnidins und Versuche mit den C_{17} - und C_{19} -Säuren aus Brucin, besonders die Umwandlung von $C_{17}H_{22}N_2O_6$ in die Hanssen-Säure $C_{16}H_{20}N_2O_4$. — Oxydation des Tetrahydrostrychnins und einige Abkömmlinge. — Über die Entstehung des Dioxo-nucin-dihydrats und seine Reduktion. Bemerkungen zu der Arbeit von E. Späth u. H. Bretschneider.

H. Leuchs u. W. Wegener, 56. Mitteil. ebd. **63**, 2215 (1930). — Umwandlungen des 2,3-Dioxo-nucidins, des 2,3-Dioxo-nucin-säurehydrats und des Carboxy-apo-nucins.

Von W. H. Perkin, R. Robinson und deren Mitarbeitern (R. C. Faw-

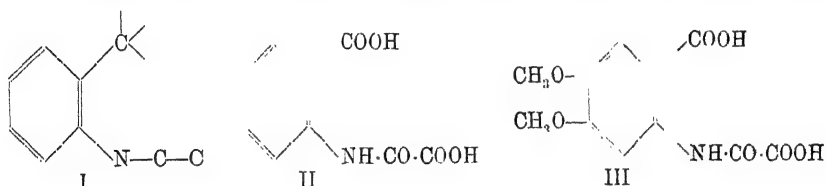
cett, J. N. Ashley, K. N. Menon, O. Achmatowicz) liegen die 7. bis 11. Mitteilung über Strychnin und Brucin vor; s. *Journ. Chem. Soc.* **1928**, S. 3082. — **1929**, S. 964. — **1930**, S. 382, 830, 1769. — In der 7. Mitteilung wurden neue Formulierungen der Alkaloide gebracht, in dem unter der Voraussetzung, daß Dinitrostrychol ein Isochinolinderivat sei, das eine Stickstoffatom einem Isochinolinsystems zugewiesen wurde. In der 10. Mitteilung (mit K. N. Menon) ergab



aber der Abbau der Tafelschen Dinitrostrycholcarbonsäure, daß diese ein Chinolinderivat sei. Das führte zur hier angegebenen Modifikation der Konstitutionsformeln. Die Oxydation der Dinitrostrycholcarbonsäure mit Permanganat führte zu 5,7-Dinitro-isatin.

E. Späth u. H. Bretschneider, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2997 (1930), gelang es noch tiefere Abbauprodukte zu identifizieren und damit Beziehungen zur Gruppe der Yohimbe- und Quebracho-Alkaloide sicherzustellen. Bei der Oxydation von Strychnin mit Permanganat in alkalischer Lösung wurde nämlich N-Oxalyl-anthranilsäure (II) erhalten, die sich identisch erwies mit der von Warnat (1926) bei der Oxydation von Yohimboasäure neben Oxycarbanil erhaltenen Säure. Ebenso konnte diese gleiche Verbindung der Formel $C_9H_7NO_5$ (II) bei der Weiteroxydation der aus Quebrachin gewonnenen Säure nachgewiesen werden.

Die Alkaloide der Strychnos-, Yohimbe- und Quebracho-Gruppe müssen also den nebenstehenden Komplex (I), der entweder einem Chinolin- oder Indolkern zugehört, gemeinsam haben. Bei der Oxydation von



Brucin mit Permanganat entsteht die o-Dimethoxyverbindung der N-Oxalyl-anthranilsäure (III). Späth weist darauf hin, daß das Ringsystem der Strychnosalkaloide auch noch nicht einigermaßen sicher ermittelt sei. Die von Perkin und Robinson 1910, 1928 und 1930 vorgeschlagenen Strukturen „müssen als kühne, wenn auch vielleicht der Wahrheit nahe kommende Spekulationen angesehen werden“.

Zur Chemie der Strychnos-Alkaloide siehe ferner: R. Ciusa, 8. Mitteil. Gazz. chim. ital. **58**. 774 (1928). — H. Thoms u. J. Goneim (Brucinderivate), Arch. d. Pharm. **268**. 48 (1930). — Pharmakologische Prüfung dieser Brucinderivate s. W. Thoms, ebd. **268**. 57 (1930). — Pharmakologische Wirkung der von Clemo, Perkin u. Robinson (1924 l. c.) synthetisch dargestellten, den Strychnos-Alkaloiden vermutlich ähnlich gebauten Basen. Alle diese Verbindungen erwiesen sich entweder als unwirksam oder doch als weit weniger toxisch als Strychnin; s. M. H. Mac Keith, Quart. Journ. Pharm. Pharmacol. **2**. 169 (1929).

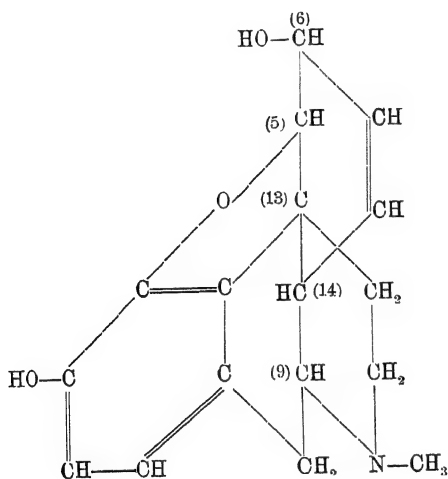
Über einen Fall chronischer Strychninvergiftung s. E. Leimert, Münchn. med. Wochenschr. **1930**, S. 1930. Es handelte sich um einen Selbstmordversuch mit Mäuseweizen, der aber neuerdings nur noch Thalliumsulfat als giftigen Bestandteil enthält. Näheres, sowie andere Vergiftungen mit Strychnin und Mäuseweizen s. Sammlung von Ver-

giftungsfällen, herausgegeben von H. Fühner, Bd. 1, S. 29 (1930), Bd. 2, S. 23, 25, 27 (1931).

Auf die Bedeutung des Strychnins für die Behandlung inkompensierter Herzfehler hat H. Eppinger, Wien. med. Wochenschr. **1928**, S. 1352, hingewiesen. Strychnin wird als das kräftigste der peripheren Kreislaufmittel bezeichnet. R. Hilft, Deutsche med. Wochenschr. **1929**, S. 1300, schreibt die günstige Wirkung des Strychnins bei Gelenk- und Muskelschmerzen, Parästhesien u. a. einer gewissen Lähmung im sensiblen Gebiet des Nervensystems zu. Über Strychnin bei Alkoholdelir mit oder ohne Lungenkomplikationen s. P. Chaton, Bull. gén. Thérap. **181**. 415 (1930).

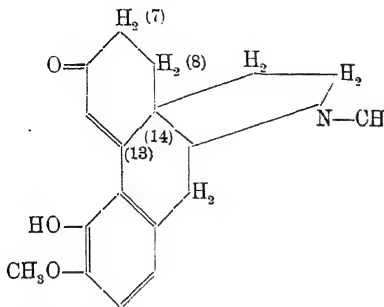
Zu S. 479. A. Wissler, Die Opiumfrage. Probleme d. Weltwirtschaft, Bd. 52, Jena 1931. — Zur Bestimmung des Morphins im Opium s. A. Sack, Dissert. Zürich 1929.

E. Stuber u. B. Kljatschkina, Arch. d. Pharm. **268**. 209 (1930). — Morphinbestimmung in wässrigen Lösungen: H. Baggesgaard-Rasmussen u. S. A. Schou, ebd. **268**. 673 (1930). — Über sehr empfindliche Reaktionen des Apomorphins s. F. Pawelka, Mikrochemie N.F. **2**. 46 (1930). — Quantitative Morphin-Mikrobestimmung im Blut s. P. Fleischmann, Biochem. Zeitschr. **208**. 368, 392 (1929). — Biolog. Bestimmung an der Hinterbeinarterie des Frosches s. P. Tremonti, Boll. Soc. Ital. Biol. sperim. **3**. 393 (1928).



Eine sehr interessante Darstellung der Symmetrieverhältnisse der Moleküle der Morphin-derivate gibt H. Emde, Helv. Chim. Acta **13**. 1035 (1930). — Die 5 asymmetrischen Kohlenstoffatome des Morphins 5, 6, 13, 14 und 9 sind benachbart. Emde schreibt die von Robinson, sowie Schöpf begründete Morphinformel wie obenstehend nach Art der Kohlenhydratformeln und leitet von ihr die Konfigurations- und Symmetrieverhältnisse der Derivate ab. Ein photographisches Bild des Tetraedermodells des hydrierten Morphinskeletts geben Cl. Schöpf u. Th. Pfeiffer, Annal. d. Chem. **483**. 157 (1930). — Cl. Schöpf u. H. Perrey, ebd. **483**. 169 (1930), geben dem bisher als Thebainon bezeichneten Thebainderivat die nachstehende Konstitution, nennen es aber Meta-Thebainon; das „wahre Thebainon“, von dem sich Dihydro-, Oxy- und Dihydrooxythebainon ableiten, ist die Verbindung mit der Doppelbindung zwischen 7 und 8. Es ist seither auch dargestellt worden. Das Dihydrothebainon von Pschorr, das bisher Thebainol

genannt wurde, ist nach Schöpf als Dihydro-meta-thebainon zu bezeichnen. Als Dihydrothebainan sollen nach H. Kondo u. E. Ochiai, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 646 (1930), die identisch befundenen Verbindungen

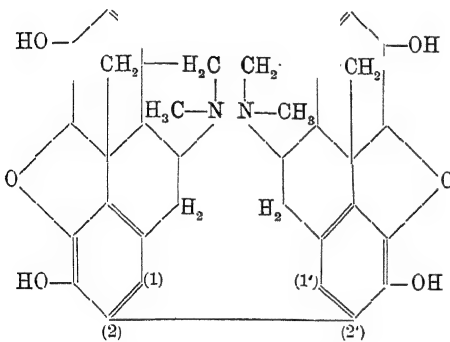


Dihydrothebacodin, Dehydroxy-tetrahydrocodein, β -Tetrahydro-desoxycodein bezeichnet werden.

Über Ozonide der Morphinerivate s. E. Speyer u. L. F. Roell, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 539 (1930); über Umwandlung von Morphinabkömmlingen in Norverbindungen mittels salpetriger Säure s. E. Speyer u. L. Walther, ebd. **63**. 852 (1930). —

Weitere Abbauversuche s. R. S. Cahn, Journ. Chem. Soc. **1930**, S. 702.

Nach Schöpf läßt sich die Bildung des Apomorphins aus Morphin ähnlich erklären, wie jene des Morphothebains (s. S. 517) aus Thebain. Die Halochromie-Erscheinungen beweisen, daß zunächst beim Lösen von Thebain in konz. Salzsäure die N-haltige Kette in der Kälte von der Stellung



13 nach 14, dann beim Erhitzen von 14 nach 8 überspringt. K. Goto u. Z. Kitasato, Annal. d. Chem. **481**. 81 (1930), übertrugen die Erfahrungen bei der Konstitutionsaufklärung des Disinomenins (s. S. 612) auch auf das Pseudomorphin. Die Acetolyse des Pseudomorphinmethyljodids lieferte Bis-(2, 2')-3, 4-diacetylmorphol, woraus sich für Pseudomorphin die neben-

stehende Konstitutionsformel ergab. Im Disinomenin und Dithebainon ist 1, 1' die Verknüpfungsstelle.

Zu S. 524. E. Späth u. F. Berger, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2098 (1930), kamen der Realisierung der Papaverin-Synthese im Sinne unseres Schemas (s. Trier, Einfache Pflanzenbasen S. 76, 1. Aufl. S. 307) sehr nahe, indem es ihnen glückte, die verätherten Derivate des Phenylacetaldehyds (Homoveratrumaldehyd) und des Phenyläthylamins (Homoveratrylamin) zu kondensieren. Aus der zunächst entstehenden Schiff-schen Base wurde durch Erwärmen mit 19 proz. Salzsäure in einer Ausbeute von 8 Proz. d,l-Tetrahydropapaverin erhalten. Die Ausbeute ist deswegen klein, weil der Aldehyd durch die Salzsäure verharzt wird, die Schiff-sche Base auch leicht wieder sich aufspaltet. „Man darf vermuten, daß die Pflanze den Isochinolin-Ringschluß der Papaverin-ähnlichen Alkaloide besonders leicht durchführen kann, da die Agentien

der Pflanze die als Zwischenprodukt auftretende Schiffische Base wohl nicht mehr zurückspalten, und weil ferner der Ringschluß mit den wahrscheinlich nicht methylierten Ausgangsstoffen glatter vor sich geht als mit den hier vorliegenden Methyläthern“. (Späth u. Berger.)

Über abgeänderte Synthesen von Papaverin und Xanthalin s. J. S. Buck, Journ. Amer. Chem. Soc. **52**, 3610 (1930). — Über die Synthese papaverinähnlicher Basen s. C. Mannich u. M. Falber, Arch. d. Pharm. **267**, 601 (1930). — Über die Konfiguration der Basen vom Laudanosin-Typus s. W. Leithe, Ber. d. d. chem. Ges. **63**, 1498 (1930).

Zu S. 541. Nach A. H. Maloney u. A. L. Tatum, Journ. Pharm. exp. Ther. **40**, 291 (1930), ist bei vorheriger Behandlung von Versuchstieren mit Schlafmitteln der Barbitursäurereihe die atemlähmende Wirkung des Morphins stärker als bei vorangegangener Behandlung mit Urethan, Chloralhydrat oder Avertin (Tribromäthylalkohol). F. P. Chillingworth u. A. Canzanelli, Journ. Lab. clin. Med. **14**, 291 (1929), konnten zeigen, daß man die Lebensdauer von Menschen und Tieren, die in luftdicht abgeschlossenen Räumen atmen, durch geringe Morphindosen verlängern kann, und zwar infolge der depressiven Wirkung auf das Atemzentrum, wodurch ein geringerer Sauerstoffverbrauch bedingt wird. Die Versuche sollten zeigen, ob sich Morphin in diesem Sinne bei Unterseebootunfällen verwenden lasse.

Die neuen Verordnungen über die Verschreibung von Betäubungsmitteln haben die berufensten Ärzte zur Äußerung über die Grenzen, innerhalb denen Opiate verabreicht werden sollen, veranlaßt. Siehe besonders die Rundfrage von P. Wolff, Deutsche med. Wochenschr. **1931**, S. 133, 178, 223, 266, 310 (30 Antworten). Ferner P. Wolff, Morphinbuch und Cocainbuch für Ärzte. Leipzig 1931.

Über die Grundlagen einer rationellen Papaverintherapie s. E. Oppenheimer, Fortschr. d. Therapie 1930, S. 389.

Zu S. 560. Trivalin enthält jetzt statt Cocain Atropinmethylnitrat.

G. Laghten Scott, The Morphin Habit and its painles Treatment. London 1930. — Über die Behandlung der Neugeborenen morphinsüchtiger Mütter s. L. Langstein, Med. Klin. **1930**, S. 500. — O. Müller, ebd. **1930**, S. 815. — R. F. Weiß, ebd. **1930**, 1192.

Codeinismus ist sehr selten, doch sind einige Fälle bekannt geworden. H. Schwarz, Deutsche med. Wochenschr. **1930**, S. 8. — P. Wolff, ebd. **1930**, S. 10. — W. Heimann-Hatry, Med. Klin. **1930**, S. 1669. Nach K. Bonhoeffer u. H. Schwarz, Deutsche med. Wochenschr. **1930**, S. 1043, ist die Codeinsucht zum Teil wohl nur deshalb so selten, weil die zur Sucht führenden hohen Dosen sehr teuer kommen.

Zu S. 569. Eine Synthese des Hydrastins siehe F. L. Pyman, E. Hope, F. G. P. Remfry u. R. Robinson, Journ. Chem. Soc. **1931**, S. 236.

Zu S. 575. H. Kondo u. M. Tomita, Arch. d. Pharm. **268**. 549 (1930), isolierten aus den Wurzeln und Stengeln von *Berberis Thumbergii*, einem kleinen Strauch japanischer Berggegenden aus der Familie der Berberidaceen, der in Japan „Megi“ oder „Shobaku“ genannt wird, ähnliche Alkaloide, wie sie E. Späth u. N. Polgar bei der systematischen Untersuchung von *Berberis vulgaris* fanden (s. S. 588). Sie erhielten an tertiären Basen Oxyacanthin und Berbamin, von Ammoniumbasen Berberin, Jatrorrhizin, Columbamin, ferner Oxyberberin, das bisher nicht natürlich nachgewiesen worden war und eine neue Base, die Shobakunin genannt wurde.

Berbamin (s. a. S. 742) hat nach den japanischen Autoren die Zusammensetzung $C_{37}H_{40}N_2O_6 \cdot 4H_2O$ oder $C_{36}H_{38}N_2O_6 \cdot 4H_2O$. Nach Ochiai haben Berbamin und Oxyacanthin fast die gleichen Absorptionskurven. Berbamin dürfte isomer oder homolog mit Oxyacanthin sein. — Über die Konstitution des Oxyacanthins s. a. F. v. Bruchhausen u. P. H. Gericke, Arch. d. Pharm. **269**. 115 (1931).

Oxyberberin (Konstitution s. S. 581), F. 199—201°, bildet hellgelbe Nadeln aus Aceton. Fluoresziert schön in Aceton- oder Xylollösung.

Die Ammoniumbasen wurden als Tetrahydroverbindungen isoliert. Tetrahydro-shobakunin, F. 140°, aus Methylalkohol farblose Tafeln oder Prismen ohne Kristallwasser. Enthält keine freie Phenolgruppe. Oxydation mit Jod führt zum Jodid des Shobakunins, goldgelbe Nadeln, F. 204—206°.

Zur Kritik der Berberinsynthese von Pictet und Gams s. a. J. S. Buck und R. M. Davis, Journ. Amer. Chem. Soc. **52**. 660 (1930).

Über das Drehungsvermögen und die Konfiguration der Basen vom Typus des Tetrahydro-Berberins s. W. Leithe, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2343 (1930). E. Späth u. W. Leithe, ebd. **63**. 3007 (1930) überprüften die Angaben Kitasatos (s. S. 584) über Nandinin, das nach diesem Autor d-Tetrahydro-berberubin sein sollte, da das geringe optische Drehungsvermögen für eine Base dieses Typus auffiel. Späth und Leithe gingen vom racemischen Tetrahydro-berberubin aus, das sie in die optischen Antipoden spalteten. Die d-Form zeigte $[\alpha]_D^{15} = 303^\circ$ (in Chloroform), F. 195=196°, während für Nandinin $[\alpha]_D = +63^\circ$ und F. 145° angegeben wurde. Späth und Leithe vermochten auch Tetrahydro-palmatin in die optisch aktiven Komponenten zu spalten.

Nach Kitasato (1927) enthält die Rinde von *Nandina domestica* auch eine in tiefblauen Nadeln kristallisierende, erst über 350° schmelzende, schwerlösliche Base, das Nandazurin, $C_{28}H_{18}N_2O_6 \cdot H_2O$, die mit verdünnten Säuren rotbraune Salze liefert. S. a. Z. Kitasato u. Ch. Sone, Bull. chem. Soc. Jap. **5**. 348 (1930). — Chem. Zentralbl. **1931** I. 1451.

Zu S. 605. Über die Alkaloide der chinesischen *Corydalis ambigua* s. T. Q. Chou, Chinese Journ. of Physiol. **3**. 301 (1929). — Journ. Amer. Chem. Soc. **51**. 1906 (1929). — Arch. f. Dermat. **157**. 647 (1929). — Der Methyläther von *Corydalis F* dürfte mit jenem von 1-Corypalmin identisch sein; *Corydalis G* erwies sich identisch mit Corybulbin.

Über die Alkaloide der koreanischen *Corydalisknolle*, *C. ternata*, s. Jô Go, Journ. pharm. Soc. Jap. **49**. 125, 126, 128, 801 (1929). — **50**. 122, 124 (1930). — Chem. Zentralbl. **1930** I. 234, **1931** I. 791. — Es wurden isoliert: Protopin, β -Homochelidonin, 1-Canadin, 1-Corydin, Isocorydin, 1-Glaucin, das bisher nicht natürlich aufgefunden worden war, und 1-Tetrahydrocoptisin (s. S. 592), das als identisch mit dem Stylopin (s. S. 746) erkannt wurde.

Zu S. 609. Zur Glaucin-Gruppe gehört wahrscheinlich das Eximin, ein in Nadeln kristallisierendes Alkaloid, F. 165°, Pikrat F. 175°. W. W. Eggleston, O. F. Black u. J. W. Kelly, Journ. Agric. Res. **39**. 477 (1929), isolierten dieses Alkaloid aus dem Basengemisch, das bei der Extraktion der getrockneten Blätter und Zweige von *Bikukulla eximia* mit Alkohol gewonnen wurde. Eximin ist kaum giftig; 3 mg einer Maus subcutan gegeben, riefen nur eine gewisse Unruhe hervor.

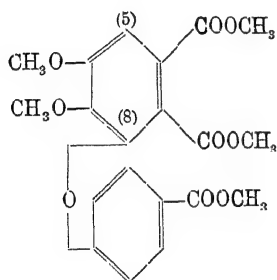
Zu S. 610. Über Sinomenin und Disinomenin s. K. Goto mit H. Sudzuki, T. Nakamura, T. Nambo, R. Inaba, S. Mitsui, H. Shishido, Bull. chem. Soc. Japan **4**. 195, 220, 244, 271 (1929). — **5**. 73, 93, 165, 223, 282, 311, 315 (1930). — Chem. Zentralbl. **1930** I. 79, 533, 1311, 1312, 2743, 3560. — **1930** II. 1085, 1993. — **1931** I. 90, 91, 620. — Annal. d. Chem. **485**. 247 (1931). Die Begründung der Sinomeninformel wird gegeben und verschiedene Umwandlungsprozesse werden beschrieben. Daß Disinomenin die 1,1'-Doppelverbindung des Sinomenins ist, wurde im Nachtrag zum Pseudomorphin (S. 1013) eben gesagt. S. a. E. Ochiai und K. Hakozaiki, Journ. pharm. Soc. Japan **50**. 53 (1930). — Chem. Zentralbl. **1930** II. 1704.

Goto u. Sudzuki (l. c.) fanden in der Wurzel von *Sinomenium acutum* noch zwei weitere Alkaloide, Acutumin und Sinactin. Acutumin bildet schwer lösliche Nadeln F. 240°, $C_{20}H_{27}NO_8$ oder $C_{21}H_{27}NO_8$. Das Absorptionsspektrum ähnelt jenem des Narceins. Die Salze wurden bisher nur amorph erhalten; für das Chlorhydrat ist $[\alpha]_D = +60,2^\circ$. Enthält drei Methoxygruppen, eine N-Methyl-, eine CO- und vermutlich eine Carboxylgruppe. Sinactin bildet aus Methylalkohol Nadeln, F. 174°, $[\alpha]_D = -321^\circ$ in Chloroform. Nach K. Goto u. Z. Kitasato, Journ. Chem. Soc. **1930**, 1234, hat Sinactin die Zusammensetzung $C_{20}H_{21}NO_4$ und ist identisch mit 1-Tetrahydro-epiberberin (s. a. S. 581).

Zu S. 613. Über Cocclaurin s. noch H. u. T. Kondo, Journ. prakt. Chem. (2) **126**. 24 (1930). — Journ. pharm. Soc. Japan **50**. 63 (1930). — Chem. Zentralbl. **1930** II. 1376. — Über Trilobin und Homotrilobin, sowie

ein weiteres Alkaloid von *Cocculus sarmentosus*, das Menisarin, s. H. Kondo u. M. Tomita, Journ. pharm. Soc. Japan **50**. 91, 127 (1930). — Chem. Zentralbl. **1930** II. 2389. — **1931** I. 1114. — Menisarin, $C_{37}H_{38}N_2O_6$, unterscheidet sich demnach vom Oxyacanthin nur durch 2 oder vielleicht 4 Wasserstoffatome; enthält auch die gleichen funktionellen Gruppen: $3OCH_3$, $2NCH_3$, $2O<$. Menisarin bildet aus Äther oder Aceton mikroskopische Tafeln, F. 203°. $[\alpha]_D^{12} = +149,4^\circ$ (in Chloroform).

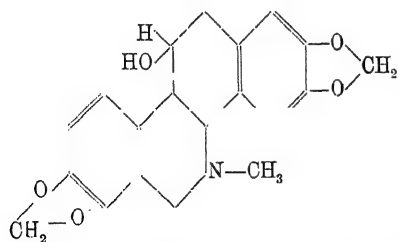
Zu S. 615. Die beim Abbau von Tetrandrin und Dauricin erhaltene Säure ist identisch mit der von Späth und Pikel aus Oxyacanthin erhaltenen. Die S. 618 gegebene Formulierung wird bestätigt. Im Dauricin selbst ist wahrscheinlich die freie Phenolgruppe in Stellung 7. — K. Yano, Journ. pharm. Soc. Japan **50**. 26 (1930). — H. Kondo u. Z. Narita, ebd. **50**. 589 (1930). — Chem. Zentralbl. **1930** II. 407. — H. Kondo u. Z. Narita, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2420 (1930).



Zu S. 623. F. Faltis u. H. Frauendorfer, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 806 (1930), synthetisierten den Methylester der Dimethoxy-diphenyl-äther-tricarbonsäure, $C_{17}H_{14}O_9$, die von Faltis und Neumann beim Abbau von Isochondodendrin erhalten worden war. Die nebenstehende Konstitutionsformel dieses Esters zeigt, daß dem Isochondodendrin entweder die gleiche Struktur zukommt, wie sie Späth, Leithe u.

Ladeck für Bebeerin annehmen, oder die Sauerstoffbrücke, statt in Stellung 8, bei 5 des Isochinolinrings eingreifen muß. — s. a. F. Faltis u. Fr. Kloiber, Monatsh. f. Chem. **53/54**. 620 (1929).

Zu S. 629. Die Formulierungen des Chelidonins nach Gadamer werden sowohl von v. Bruchhausen, wie von Späth und deren Mit-



Chelidonin nach F. v. Bruchhausen
u. H. W. Bersch (1930)

arbeitern, als unrichtig verworfen. Chelidonin enthält kein Phenanthrenskelett, vielmehr ebenso wie das Sanguinarin, Chelerythrin und Homochelidonin eine Ringkombination, die diese Alkaloide gleichzeitig als Isochinolin-, Chinolin- und Naphthalin-Derivate erscheinen läßt. — Dissertationen von Kling und Schwarz, Marburg 1927 u. 1928. — F. v. Bruchhausen u. H. W. Bersch,

Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2520 (1930). — E. Späth u. F. Kuffner, ebd. **64**. 370 (1931).

V. Brustier, Compt. rend. de l'Acad. **190**. 499 (1930), fand die Absorptionskurven von Chelidonin und Morphin, mehr noch und Thebain so ähnlich, daß er daraus eine Bestätigung der Ansicht Gadamers ab-

leiten wollte, wonach Chelidonin ein Phenanthren-, aber kein Isochinolin-derivat sei. Diese Methode gab aber schon früher zu Fehlschlüssen Veranlassung (s. Thyroxin S. 823).

Zu S. 666. Als weiterer basischer Bakterienfarbstoff wurde das Chlororaphin durch F. Kögl und J. J. Postowsky, *Annal. d. Chem.* **480**, 280 (1930), in seiner chemischen Natur aufgeklärt. Auch hier handelt es sich um ein Phenazinderivat. Der grüne Farbstoff selbst dürfte eine Molekülverbindung aus Phenazin- α -carbonsäureamid und dessen Dihydroprodukt darstellen.

Der *Bacillus Chlororaphis*, von Guignard und Sauvageau 1894 zuerst isoliert, scheidet in seinen Kulturen grüne Kristalle aus. In einer ausgezeichneten Untersuchung beschrieb Ph. Lasseur die Kulturbedingungen des *Bacillus* und ermittelte für den Farbstoff, das Chlororaphin, die wesentlichsten Eigenschaften. Zuerst wird das wasserlösliche, gelb gefärbte Xanthoraphin gebildet, das durch Reduktion in das grüne Chlororaphin überführbar ist. An der Luft oxydiert sich dieses zum Oxychlororaphin, dem Lasseur die Formel $C_{14}H_{11}N_3O$ oder $C_{15}H_{10}N_4O$ gab.

Kögl und Postowsky führten ihre ganze Untersuchung mit 0,24 g Oxychlororaphin durch, die ihnen von Lasseur überlassen wurden. Die Zusammensetzung fanden sie zu: $C_{13}H_9N_3O$. Durch Reduktion mit Zinkstaub läßt es sich in das sauerstofffreie grüne kristallisierende Pigment überführen. Beim Kochen mit Kalilauge verliert Oxychlororaphin ein Molekül Ammoniak und geht in die Säure $C_{13}H_8N_2O_2$ über. Oxychlororaphin ist demnach ein Säureamid. Die entstandene Säure läßt sich durch Erhitzen mit Natronkalk zu Phenazin entcarboxylieren. Es lag nahe, in Anbetracht dessen, daß der Abbau des Pyocyanins zu α -substituierten Phenazinderivaten geführt hatte, auch in der Säure $C_{13}H_8N_2O_2$ die Phenazin- α -carbonsäure zu vermuten. Dies konnte durch die Synthese dieser Verbindung bewiesen werden. Die Überführung in das Amid ergänzte die Synthese des Oxychlororaphins. F. 241°. Zinkstaub führte in das Chlororaphin selbst über. Diesem kommt die Formel $C_{26}H_{20}N_6O_2$ zu. Es ist offenbar eine chinhydronähnliche Verbindung, die auch aus Phenazin- α -carbonamid und dessen Dihydroverbindung erhalten werden kann.

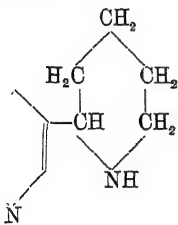
Chlororaphin sublimiert bei Sauerstoffabschluß gegen 210°. F. gegen 225°. Unlöslich in Wasser, Benzol, Petroläther, Alkalien, wenig löslich in Methyl- und Äthylalkohol, leicht in Aceton, Anilin und Säuren.

Zu S. 695. Zu den Secale-Ersatzmitteln gehört auch die Composite *Eriocoma floribunda*, die in Nordamerika als Volksmittel in der Geburtshilfe verwendet wird. Bei Überdosierung entsteht leicht Dauerkampf (Tetanus) des Uterus. In subletalen Dosen ist der Extrakt, der als „Eriocomin“ bezeichnet wird, ohne Einfluß auf den Blutdruck.

Während der Geburt ist seine Anwendung gefährlich. Therapeutisch wird Eriocomin bei postpuerperalen Blutungen empfohlen. Der Extrakt enthält eine alkohollösliche und eine wasserlösliche Fraktion. Über die chemische Natur der Wirkungsstoffe scheinen Angaben nicht vorzuliegen. — G. G. Colin, Journ. Amer. pharm. Assoc. **18**. 876 (1929). — M. L. Tainter u. M. A. Seidenfeld, ebd. **19**. 229 (1930).

Zu S. 701. Eine Serie vergleichender pharmakologischer Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile als giftig geltender Pilze begann H. Steidle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **151**. 232 (1930), mit jener des Birkenreizkers (*Lactarius torminosus*). Der Preßsaft ist für Frösche, für Warmblütler nur bei parenteraler Gabe, giftig. Das Hauptgift ist ein Gefäß- und Capillargift, das Hyperämie und Blutungen in verschiedensten Geweben und Organen bedingt. Außerdem ist ein nicht-diffusibles Krampfgift vorhanden. Die pharmakologische Prüfung läßt neben Cholin Spuren von Muscarin vermuten, während sich für die Gegenwart eines „Pilzotropins“ kein Anzeichen ergab.

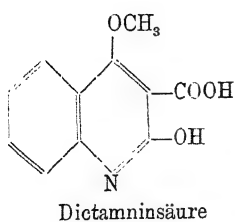
Zu S. 722. A. Orechhoff u. G. Menschikoff, Ber. d. d. chem. Ges. **64**. 266 (1931) beschreiben die Alkaloide von *Anabasis aphylla* näher. Aus dem Basengemisch läßt sich ein tertiäres Amin isolieren, das der Zusammensetzung $C_{10}H_{19}NO$ entspricht und bei 68—69° schmilzt. Sämtliche Eigenschaften dieses Alkaloids stimmen mit jenen des Lupinins überein, so daß an der Identität kaum zu zweifeln ist.



Das zweite Alkaloid, Anabasin, entspricht der Formel $C_{10}H_{14}N_2$; es bildet ein stark basisches Öl. Die Oxydation mit Permanganat liefert Nicotinsäure. Die Base ist dem Nicotin isomer, das eine N-Atom ist sekundär. Die weitere Untersuchung machte es sehr wahrscheinlich, daß im Anabasin das α -Piperidyl- β' -pyridin vorliegt; doch ist das Alkaloid von Anabasis nicht identisch mit dem Nicotimin von Pictet (s. a. S. 1004).

Zu S. 724. Aconitin. Mikroreaktionen s. M. Wagenaar, Pharm. Weekbl. **1930**, S. 165. — Pharmakologische Gehaltsbestimmungen in Lösungen s. W. Brandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **156**. 203 (1930). — Wie E. Späth u. F. Galinovsky, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2994 (1930), fanden, enthält Oxonitin nicht 3, sondern 4 Methoxylgruppen. Das Molekül enthält nicht 23—25 C-Atome, sondern entspricht der Formel $C_{32}H_{48}NO_{12}$; F. 277—278° (Zersetzung), $[\alpha]_D^{17} = -48^\circ$ (in Chloroform). Oxonitin ist also noch sehr hochmolekular; seine Konstitutionsaufklärung dürfte nicht leichter sein, als jene des Aconitins selbst.

Zur Pharmakologie der Japaconitine A und B (s. S. 726) s. R. Begnini, Arch. intern. Pharmacod. Thérap. **37**. 161 (1930); des Jesaconitins A. Berni, Arch. farmacol. sperim. **50**. 110 (1930). Über eine Herz-

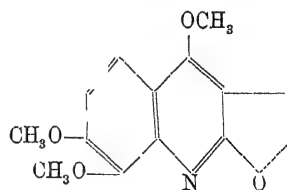
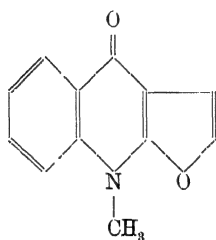
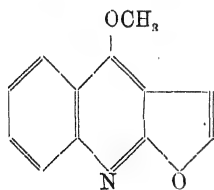


kollaps hervorrufende Aconitinvergiftung s. E. F. Hartung, Journ. Amer. med. Assoc. **95**. 1265 (1930). Über die therapeutische Anwendung des Aconits s. H. v. Kress, Münchn. med. Wochenschr. **1930**, S. 2062. Über das Vorgehen bei der internen Behandlung von Neuralgien s. Schacherl, Ärztl. Praxis **1930**, S. 114.

Zu S. 739. Über die pharmakologischen Eigenschaften der Helleborus-Alkaloide s. G. Franzen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **159**. 183 (1931). Die Alkaloide wirken atemerregend, im übrigen ähnlich jenen der Aconitin- und Delphinin-Gruppe, denen sie hinsichtlich der botanischen Abstammung nahe stehen.

Zu S. 744. Aus 1,8 kg lufttrockener Stammrinde der Anonaceae *Anona reticulata*, die auf den Philippinen angebaut wird, isolierte A. C. Santos, [Philipp. Journ. Science **43**. 561 (1931). — Chem. Zentralbl. **1931** I. 1299] 0,7 g eines Alkaloids, das er Anonain nannte. Es bildet Nadeln aus Äther, F. 122—123°, $[\alpha]_D^{32} = -83^\circ$ (in Chloroform). Zusammensetzung $C_{17}H_{16}NO_3$.

Zu S. 753. Aus *Skimmia repens* (Rutaceen) erhielten Y. Asahina, T. Ohta u. M. Inubuse, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2045 (1930), ein Alkaloid der Zusammensetzung $C_{12}H_9NO_2$, das mit dem Dictamnin von Thoms als identisch erkannt wurde. Bei der Oxydation wird Dictamnin zu Dictamninsäure abgebaut, die als 2-Oxy-4-methoxy-chinolin-3-carbonsäure erkannt wurde. Dictamnin selbst hat offenbar die nachstehende Formel. Darauf führte insbesondere das Verhalten gegen Jodmethyl bei 80°. Dabei wird Dictamnin nämlich in Isodictamnin übergeführt, d. h. es verhält sich so, wie man es von einem Alkoxy-chinolin erwarten konnte.



Das von Honda beschriebene Skimmianin hat die weit einfachere Zusammensetzung $C_{14}H_{13}NO_4$, besitzt 3 Methoxylgruppen und ist offenbar das 7,8-Dimethoxylderivat des Dictamnins; s. Y. Asahina und M. Inubuse, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 2052 (1930). — Y. Asahina und S. Nakanishi, ebd. **63**. 2063 (1930).

Zu S. 757. E. Martin-Sans, Compt. rend. de l'Acad. **191**. 625

(1930), hat nach dem Verfahren von Errera Alkaloide bei folgenden Buxaceen ermittelt:

Simmondsia californica
Pachysandra terminalis u. *P. axillaris*
Sarcococca pruniformis
Hookeriana ruscifolia u. *H. tonkinensis*
Styloceras laurifolia
Kunthianum

Dagegen enthält *Daphniphyllum macropodium* keine Alkaloide und dürfte nicht den Buxaceen angehören.

Zu S. 768. Die Rinde von *Aspidosperma polyneuron* wird als Tonikum und Antipyretikum verwendet. Sie enthält 0,8—1,5 % Alkaloide; ca. 0,03 g derselben pro kg wirken bei intravenöser Injektion tödlich. L. Floriani, Rev. farm. Buenos Aires **72**. 70 (1930).

Zu S. 773. Über den Solanin-Nachweis in der Kartoffel mit Blutgelatine s. R. Fischer, Pharmaz. Monatsh. **9**. 1 (1928). — R. Fischer u. J. Thiele, Österr. Botan. Zeitschr. **78**. 325 (1930).

Zu S. 775. Das Alkaloid von *Solanum pseudocapsicum* wurde von J. M. Watt, H. L. Heimann u. E. Meltzer, Journ. Pharmacol. exp. Therap. **39**. 387 (1930), pharmakologisch geprüft. Es wurde aus den Blättern und Früchten in Form einer gelben, nicht kristallisierenden Substanz erhalten, die direkt, nicht über den Vagus, herzlähmend wirkt und in toxischen Dosen Vorhofflimmern herbeiführt.

Als Purapurin bezeichnet A. A. Levi, Journ. Soc. chem. Ind. **49**. 395 (1930), das Alkaloid-Glukosid, das er durch Extraktion der grünen, unreifen Beeren des neuseeländischen Strauches „Purapura“ (*Solanum aviculare*) erhielt. Die reifen Beeren enthalten das Purapurin nicht mehr, die übrigen Pflanzenteile auch nicht oder nur in Spuren. Die Zusammensetzung der als hygroskopische, amorphe Masse (Ausbeute ca. 0,3 %) gewonnenen Substanz ist wahrscheinlich $C_{48}H_{73}N_2O_{18}$. Zersetzt sich bei 220—230°; $[\alpha]_D = -87^\circ$ (in Alkohol). Bei der Hydrolyse entstehen noch unerkannte Zuckerarten und das Genin Purapuridin, $C_{37}H_{57}N_2O_6$, eine amorphe, in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlösliche Substanz.

Zu S. 780. Über die Unterscheidung der isomeren Yohimbine s. G. Hahn u. W. Schuch, Ber. d. d. chem. Ges. **63**. 1638, 2961 (1930). — R. Lillig, ebd. **63**. 2680 (1930). — K. Warnat, ebd. **63**. 2959 (1930). — Über die Struktur des Yohimbins s. F. Mendlik, Dissertat. Amsterdam 1930. Nach F. Mendlik u. J. P. Wibaut, Rec. trav. chim. Pays-Bas **50**. 91 (1931), wird Yohimbin durch Erhitzen mit Selen dehydriert unter Bildung von Yobyryin, $C_{19}H_{18}N_2$, F. 217°, Keto-yobyryin, $C_{20}H_{16}NO_2$, F. 328° und Dihydro-yobyryin, $C_{19}H_{20}N_2$, F. 170°. Die Kalischmelze des Keto-yobyryins ergibt neben einer Verbindung $C_{11}H_{20}N_2O_2$ noch 2,3-

Dimethylbenzoesäure. Die Synthese von 3,5-, 3,6- und 3,7-Dimethylindol zeigte, daß keines dieser Indol- bzw. Skatolderivate mit der substituierten Indolverbindung identisch ist, die beim Abbau des Yohimbins (s. S. 784) erhalten worden war.

Zu S. 791. Die Alkaloide der afrikanischen *Mitragyna*-Arten wirken ähnlich wie Yohimbin; sie senken den Blutdruck und kehren die Adrenalinwirkung um. E. Perrot, Raymond-Hamet u. P. Larrieu, Bull. Scienc. pharmac. **37**. 348, 401 (1930).

Die Rubiacee *Hedyotis auricularia* wird in Indien gegen Diarrhöe und Dysenterie verwendet. Nach P. R. Bhandarkar, Pharmac. Research Inst. 1930, läßt sich feststellen, daß die *Entamoeba histolytica* bei der Behandlung von an Amöbendysenterie leidenden mit dem Dekokt der Pflanze abgetötet wird. Auch bei Cholera hat sich der Extrakt („Hedaurin“) bewährt. Die Pflanze enthält Alkaloide, vielleicht auch ein Glukosid. Aus dem Alkaloidgemisch wurde ein Alkaloid als salzsaures Salz rein erhalten.

Zu S. 837. J. J. Abel, Journ. Pharmac. exp. Therap. **40**. 139 (1930), verteidigt weiter seine unitarische Ansicht des Prinzips des Hypophysenhinterlappens. Er hofft es noch weiter reinigen zu können und kristallisiert zu erhalten. Die vasopressorischen, oxytocischen Stoffe usw. werden offenbar als Spaltprodukte des einheitlichen Prinzips angesehen.

Zu S. 842. Über Infecundin s. L. Haberlandt, Münch. med. Wochenschr. **1930**, S. 2064.

Zu S. 848. Nach H. D. Dakin, R. West u. M. Howe, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **28**. 2 (1930), besteht die gegen perniciöse Anämie wirksame Substanz der Leber aus β -Oxyglutaminsäure und Oxyprolin. Nach G. Fontès u. L. Thivolle, Compt. rend. de l'Acad. **191**. 1088, 1395 (1930), haben nur Histidin und Tryptophan die bei der perniciösen Anämie rettende hämatopoietische Wirkung. Sie müssen aber injiziert werden, um dem Einfluß der Darmbakterien entzogen zu werden. Die blutbildende (Hämoglobin-bildende) Wirkung kommt weder Lysin, noch Leucin oder Phenylalanin zu, auch nicht den Aminosäuren der Pyrrolidingruppe Prolin und Oxyprolin, die ja zur Bildung des aus 4 Pyrrolringen sich aufbauenden Kerns des Hämins besonders geeignet scheinen könnten. G. Fontès u. L. Thivolle, Le Sang, **4**. 658 (1930). — Compt. rend. Soc. Biol. **106**. 215, 217, 219, 590, 592, 593 (1931). — Über den Leberstoff s. a. K. Felix, Münch. med. Wochenschr. **1930**, S. 1919.

Zu S. 932. Über die ungleiche Wirkung der Hypophysen-Hinterlappenextrakte auf den Darm von Tieren (erschlaffend bei Hunden und Katzen), s. H. A. Carlson, Proc. Soc. exp. Biol. and Med. **27**. 777 (1930).

Schlußwort

Die biologischen Umwandlungen des Tryptophans und die Hypothese der alkaloidartigen Entstehung des Blut- und Blattfarbstoffs

Übersicht: Tryptophan und die spezifischen Pflanzenalkaloide. — Tryptophanabbauprodukte in allen Reichen der Organismen. — Chinolinderivate bei Pflanze und Tier. — Kynurensäurebildung. — Neue Arbeiten von Y. Kotake und seinen Schülern. — Tryptophan und Anämien. — Das Kynurenin. — Tryptophan und seine Derivate in der Ernährung. — Tryptophan und die Synthese des Hämatins. — Die synthetischen Fähigkeiten des Tierkörpers. — Hämatin, Chlorophyll und Atmungsferment. — Chlorophyll und Alkaloide. — Die „Organismen“. — Die labilen Eigenarzneien des Tierkörpers und ihre Zweckmäßigkeit. — Pharmakologische Wirkungen der kombinierten „Bausteine“. — Das heilende Agens der Perniciosa. — Tryptophan-Gehalt und -Abbau in der Leber. — Unzulängliches in den bisherigen Ansichten und Erfahrungen.

Nach Abschluß des Werkes und auch der Nachträge sind noch mehrere Veröffentlichungen erschienen, die recht charakteristisch sind für die schnellen Fortschritte der chemischen Physiologie in unseren Tagen, die aber auch sehr interessante Schlaglichter auf ein Thema zu werfen gestatten, das wiederholt hier gestreift wurde und das von einem noch allgemeineren Gesichtspunkt zu betrachten, der Verfasser sich nicht versagen kann. Vermag doch eine solche Betrachtung recht anschaulich die Vorteile zu illustrieren, die die hier gewählte umfassendere Darstellung des Wesens und Wirkens der natürlichen Basen aller Organismenreiche bietet.

Die Anregungen, die diese neuesten Arbeiten brachten, gruppieren sich alle um das Tryptophan, seine biologischen Umwandlungen, seine Beziehungen zur Ausbildung des Blatt- und Blutfarbstoffs, seine Bedeutung für die Blutbildung überhaupt und die Blutkrankheiten, seine Bedeutung für das Verständnis der Bedingungen, unter denen der Tierkörper seine hormonalen Eigenarzneien und die Pflanze die ihr eigentümlichen Alkaloide ausbildet.

Das Tryptophan ist jene Aminosäure unter den „Bausteinen“ der Proteine, die an sich am alkaloidähnlichsten konstituiert ist. Wir haben gesehen, wie einfachste Reaktionen bereits zu mehrkernigen echten

Pflanzenalkaloiden, denen der Harmala, führen. Zu einer ganzen Anzahl weiterer Alkaloide sind die genetischen Beziehungen des Tryptophans zumindest sehr wahrscheinlich, zu noch viel mehr wenigstens nicht unwahrscheinlich. Erinnerung sei an die Ableitung der natürlichen Synthese des Evodiamins, das man sich entstanden denken kann durch die Vereinigung zweier Abbauprodukte des Tryptophans mittels eines Moleküls Ameisensäure. Das entcarboxylierte Tryptophan und das bis zur Anthranilsäure abgebaute müssen nur im Sinne des Schemas S. 383 vereinigt werden. Und das Vereinigungsmittel ist jenes, das wir für die Entstehung des Blutfarbstoffs wieder in Betracht ziehen werden. Die Ableitung der Ameisensäure aus der Mutation des Formaldehyds erhält dadurch noch eine Bekräftigung, als ja auch das zweite Mutationsprodukt, der Methylalkohol, zur Vollendung des natürlichen Aufbaus des Alkaloids erscheint, insofern der Zusammenschluß von Rutamin (s. S. 1007) und Anthranilsäure mittels Ameisensäure erst Norevodiamin liefert, das zum Evodiamin methyliert wird.

Wir haben gesehen, daß noch eine dritte Gruppe von Pflanzenalkaloiden, die ebenfalls Indolderivate darstellen, jene der Calabarbohne, in einen nahen Zusammenhang mit dem Tryptophan gebracht wurde, immer auch von jenen experimentierenden Forschern, die am tiefsten in den Chemismus dieser Verbindungen einzudringen vermochten. Erinnerung sei ferner an die vielen Abbauprodukte des Tryptophans, die zum Teil den verschiedenen Organismenreichen angehören, wie das Indoxyl, das im Harn mit Schwefelsäure oder Glukuronsäure verbunden, in manchen Pflanzen mit Zuckern gepaart erscheint und in einem wie im andern Falle zu Indigo umgewandelt werden kann; an die Indolmilchsäure und die tieferen sauren Abbauprodukte, schließlich an die verbreiteten Pflanzen-, Harn- und Mikroben-Basen Skatol und Indol. Weiter an den Abbau zur Anthranilsäure durch Mikroben, die vielen Beziehungen der Anthranilsäure aber auch zu Pflanzenalkaloiden und einfacheren Pflanzenstoffen; so das Vorkommen der Methylester der Anthranilsäure und Methylanthranilsäure, das Auftreten der Anthranilsäure bei der Hydrolyse einiger Aconitumalkaloide, beim Abbau der Evodiaalkaloide, der Nachweis von Anthranilsäurederivaten beim Abbau der großen Gruppe von Alkaloiden, die sich mit Strychnin, Yohimbin, Quebrachin, Gelsemin verwandt erwiesen. Schließlich das Auftreten des Tryptophanbetains (Hypaphorin) nicht bloß in einer exotischen Pflanze, sondern auch in der Zuckerrübe und somit wohl noch in größerer Verbreitung.

Von besonderem Interesse sind dann jene Beziehungen, die das Tryptophan mit den meisten Alkaloidgruppen zu verbinden scheint, die als Chinolinderivate zu betrachten sind. Hierzu siehe die Bemerkung von E. Späth über die Entstehung der Angosturaalkaloide (S. 1009). Diese Beziehungen liegen weniger an der Oberfläche; für sie spricht

aber einerseits, daß sich keine Aminosäure der Proteine so gut wie das Tryptophan zur Ausbildung von Verbindungen mit direkt an den Benzolkern geketteter Aminogruppe eignet, hauptsächlich aber die Bildung von Chinolinderivaten im Tierkörper, worüber gleich noch ausführlicher die Rede sein wird, denn die Bildung der Kynurensäure hat weit über das Interesse, die diesem eigentümlichen Kernumbau vom allgemeinen biologischen Gesichtspunkt zukommt, noch eine besondere Bedeutung hinsichtlich der Nachforschung nach dem normalen Wege, den der Abbau des Tryptophans auch im menschlichen Organismus einschlägt.

Wie wir S. 1009 referierten, hat E. Späth neuerdings unter den flüchtigen Basen der Angostura-Rinde auch das Chinolin selbst nachzuweisen vermocht, das wie die chemische Stammsubstanz des Tryptophans, das Indol, zu den wenigen Stammkörpern gehört, die nun auch als Naturstoffe zu betrachten sind, während z. B. Pyridin und Isochinolin nur bei Prozessen des künstlichen Abbaus erhalten wurden. Interessant ist ferner für den Vergleich des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels, daß das α -Methylchinolin, welches das Chinolin in der Angosturarinde begleitet, identisch ist mit dem S. 395 erwähnten Chinaldin der Analdrüse des Stinktiers.

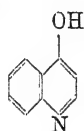
Was nun die Bildung der Kynurensäure anbelangt, so hat diese tatsächlich manche Ähnlichkeit mit jener der spezifischen Pflanzenalkaloide. Auch hier handelt es sich um eine Ringerweiterung vom stickstoffhaltigen 5- zum 6-Ring, wie wir es für manche Alkaloide annehmen konnten, auch hier kommt es nicht zur Ausbildung einer im Stoffwechsel rasch wieder verschwindenden Zwischenstufe, sondern zu einer Stabilisierung eigenartiger, wie Endprodukte des Stoffwechsels erscheinender Verbindungen.

Tatsächlich fanden Kotake und Mitarbeiter, deren sehr interessante neuesten Veröffentlichungen¹ im folgenden zu besprechen sind, die den Versuchstieren zugeführte Kynurensäure, wenn nicht nur der Harn, sondern auch die Galle² analysiert wurde, vollständig wieder. Die Kynurensäure wird also im tierischen Organismus nicht nachweislich zersetzt, von Kotake daher als ein Endprodukt des Stoffwechsels betrachtet. Dies scheint deshalb recht wichtig, weil damit zumindest unwahrscheinlich wird, daß Tryptophan, das von Hirazawa (1921), Kotake, Fontès und Thivolle (1930) als Hämatin-Bildner erkannt wurde, unter Umständen nicht nur als Heilmittel, sondern auch als Ursache von Blutkrankheiten auftreten könnte. Die Kynurensäure steht als Chinolin-

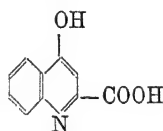
1) Y. Kotake mit J. Jwao, M. Kiyokawa, G. Shichiri, K. Ichihara, S. Otani, J. Tsujimoto, H. Sakata, Y. Okagawa, M. Tatsui, N. Iwakura, Z. Matsuoka u. T. Nakao; 11 Mitteilungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **195** 139 (1931).

2) Den Nachweis der Kynurensäure in der Galle beschrieb Kotake schon früher; s. Zeitschr. f. physiol. Chem. **169**. 1 (1927).

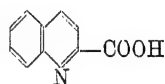
derivat jenen Blutgiften nahe, die man seinerzeit synthetisierte und als Chinin-Ersatzmittel verwenden wollte. Ellinger und Matsuoka¹ fanden in ihrer Untersuchung über die Kynurensäurebildung aus Tryptophan, daß die α -Chinolincarbonsäure für Kaninchen ziemlich giftig ist. Sie erzeugte intensive Hämoglobinurie; 0,5 g waren für ein Kaninchen von 2,5 kg tödlich. Man könnte vermuten, daß das Kynurin eher noch giftiger ist. Kynurin entsteht aber, soweit bekannt, nur durch Erhitzen aus Kynurensäure, nicht im Organismus und auch von der Bildung der α -Chinolincarbonsäure auf physiologischem Wege aus Kynurensäure ist nichts bekannt. Zudem hat man die Umwandlung des Tryptophans in Kynurensäure bisher nur bei einigen Tieren, nicht aber beim Menschen gefunden. Falls also das Tryptophan dennoch als Ursache toxischer Anämien in Betracht käme, müßte der abwegige Abbau doch anderen Stufen folgen, als die Stoffwechselversuche an Hunden und Kaninchen lehrten.



Kynurin



Kynurensäure

 α -Chinolincarbonsäure

Es war aufgefallen, daß die Kynurensäure nach Tryptophangaben im Harn der Kaninchen viel regelmäßiger auftrat als im Hundeharn; wie Kotake nun zeigte, liegt das aber nur daran, weil eben ein großer, mitunter der größere Teil nicht im Harn, sondern in der Galle des Hundes erscheint.

Nach Kotake trifft die Theorie der Kynurensäure-Bildung von Ellinger und Matsuoka (s. S. 393) zwar in der Hauptsache, nicht aber im Einzelnen, das Richtige. Zutreffend ist jedenfalls, daß der Stickstoff des Chinolinkerns dem Indolstickstoff des Tryptophans entspricht und nicht jenem der Aminogruppe, wie es von Robson (siehe S. 1008) neuerdings angenommen wurde. Aber die Indolbrenztraubensäure ist zumindest nicht das wesentliche Zwischenglied zwischen Tryptophan und Kynurensäure, ja, es sei bisher überhaupt noch nicht bewiesen, ob sie überhaupt beim Abbau des Tryptophans auftritt, sei es beim normalen, sei es bei jenem, der im Tierkörper zu Kynurensäure führt. Die Indolbrenztraubensäure ist nach Kotake, wenn überhaupt, nur ein auf einem Seitenwege entstehendes Nebenprodukt des Abbaus, wie dies Kotake auch in der unten folgenden Übersicht formulierte, das im Stoffwechselversuche den Versuchstieren verabreicht, auch nur in kleiner Ausbeute Kynurensäure liefert.

1) A. Ellinger u. Z. Matsuoka, Zeitschr. f. physiol. Chem. 109. 268 (1920).

Für die neueren und bestimmteren Vorstellungen der Kynurensäure-Bildung ist die Entdeckung einer wichtigen Zwischenstufe, des Kynurenins, von ausschlaggebender Bedeutung geworden. Es handelt sich hier um jene, schon S. 393 erwähnte Verbindung, der die Entdecker, Z. Matsuoka und N. Yoshimatsu, die Formel $C_{13}H_{14}N_2O_5$ zusprachen. Wie sich nun im weiteren Verlaufe der Untersuchungen Kotakes und seiner Schüler herausstellte, läßt sich das jetzt als Kynurenin bezeichnete Produkt in besserer Ausbeute aus Kaninchenharn gewinnen, wenn die Kaninchen vor Verabreichung des Tryptophans mit poliertem Reis gefüttert werden. Bei dieser Ernährung, die bekanntlich bei manchen Versuchstieren zu der mit Beri-Beri verwandten experimentellen Polyneuritis führt, sind die Oxydationsvorgänge gehemmt. Unter diesen Bedingungen scheidet das Kaninchen dann reichliche Anteile des in Gaben von 3—4 g subcutan injizierten Tryptophans in Form von Kynurenin im Harn aus.

Kynurenin bildet Blättchen, die oft sechseckige, wohlausgebildete Kristalle darstellen. Das Sulfat bildet lange Nadeln. Die richtige Zusammensetzung ist $C_{11}H_{12}N_2O_4$. Es sintert allmählich bis zum Schmelzen unter Zersetzung zwischen 170—190°. Es ist schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser, löslich in Alkohol. Die wässrige Lösung ist fast neutral, gegen Lackmus ganz schwach sauer. $[\alpha]_D^{17} = -28,5^\circ$; für das Sulfat ist $[\alpha]_D^{16} = +10,7^\circ$.

Über die Konstitution des Kynurenins und dessen genetischen Zusammenhang mit Tryptophan und Kynurensäure, sowie über künstliche Abbauprodukte des Kynurenins, die zur Auffindung von dessen chemischem Bau führten, unterrichtet die auf S. 1028 folgende Übersicht.

Zur Erklärung dieser Formelreihen:

Daß das Kynurenin die Vorstufe der Kynurensäure bildet, ließ sich schon daraus schließen, daß im Harn der Versuchstiere um so mehr Kynurenin gefunden wurde, je weniger Kynurensäure gebildet worden war. Besondere Versuche an Kaninchen zeigten, daß diese verabreichtes Kynurenin zu 20—40% in Kynurensäure überzuführen vermochten. Diese Umwandlung findet übrigens nicht nur im intakten Tierkörper statt, sondern auch in der überlebend gehaltenen Hundeleber und im Stoffwechsel gewisser Mikroben, wie *Oidium lactis* und *Willia anomala*, die als Repräsentanten von Schimmelpilzen und Hefen herangezogen wurden.

Sobald Tryptophan einmal in Kynurenin umgewandelt ist, geht die biologische Transformierung in das Chinolinderivat Kynurensäure leicht vonstatten. Das ist um so weniger verwunderlich, als auch Alkalien, wie Barythydrat oder Natriumbicarbonat, Kynurenin in Kynurensäure überführen. Kynurenin, das gegen Säure beständig ist, wird durch

In noch unveröffentlichten Berichten werden Kotake und seine Mitarbeiter Näheres über den Abbau von Tryptophan durch *Bacterium subtilis* angeben. Diese Mikrobe, von der schon Sasaki (s. S. 105) zeigen konnte, daß sie Tryptophan zu Anthranilsäure abbaue,¹ kann nicht nur Kynurenin in Kynurensäure überführen, sondern auch Tryptophan in Kynurensäure. Die Bildung des Pyridin- bzw. Chinolinrings unter Verwertung des Tryptophans ist somit in allen 3 Reichen der belebten Natur nachgewiesen.

Als erste Stufe dieses oxydativen Abbaus des Tryptophans im Tierkörper und des Abbaus durch solche Mikroben wie *B. subtilis*, der dann zu Kynurenin und Kynurensäure führt, nimmt Kotake den Eintritt eines Sauerstoffatoms in α -Stellung zum Indolstickstoff an (s. Tabelle: Zwischenprodukt Ia). Diese Ansicht wird auch dadurch unterstützt, daß F. W. Ward¹ verfütterte Indolpropionsäure im Harn als α -Oxy-indolpropionsäure wiederfand. Die 2. Stufe dieses Weges des Tryptophanabbaus, die auch nicht isoliert worden ist, stellt eine Hydrolyse dar; es ist die Aufspaltung des 1. Zwischenprodukts, das ja auch als tautomeres Lactam geschrieben werden könnte, in Carbonsäure und Aminoverbindung (Anilinderivat). Ein zweites Sauerstoffatom führt nun dieses Zwischenprodukt IIa unter Aboxydation von zwei Wasserstoffatomen in die ungesättigte Dicarbonsäure Kynurenin über.

Auch der zweite Teil der Tryptophan-Umwandlung läßt sich auf eine Oxydation durch zweimal ein Sauerstoffatom und eine Hydrolyse zurückführen. Die Hydrolyse verwandelt hier zunächst die Aminosäure in eine Oxysäure, die Sauerstoffe oxydieren wie in der ersten Phase einmal eine CH- zur C(OH)-Gruppe, dann zwei Wasserstoffatome. Die nun zum 6-Ring-Schluß bereite Verbindung kann sich jetzt unter Abspaltung eines Wassermoleküls zum Chinolinderivat, der Kynurensäure, stabilisieren.

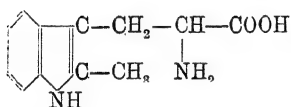
Ähnlich wie das Zwischenprodukt Ia als Lactam geschrieben werden könnte, läßt sich das Zwischenprodukt c in einer Enol- und in der tautomeren Ketoform wiedergeben. Letztere ist identisch mit der schon genannten o-Aminobenzoyl-brenztraubensäure. Unsere Anordnung der Formelbilder ist dem Sinne nach identisch mit den Formulierungen von Kotake; sie ist aber, um die Beziehungen besser hervortreten zu lassen, umgestellt und durch nähere Bezeichnungen verdeutlicht. So sind in unserer Übersicht die Zwischenprodukte Ib und IIb so bezeichnet worden, um anzudeuten, daß hier eine Analogie zur Umwandlung des Tryptophans in Kynurenin besteht. Kotake nimmt an, daß Indolbrenztraubensäure kein physiologisches Abbauprodukt des Tryptophans darstelle

1) F. W. Ward, Bioch. Journ. 17. 907 (1923). — Der Nachweis geschah allerdings nur durch Vergleich der Absorptionsspektren.

und ihre Umwandlung in Kynurensäure nach Ellinger und Matsuoka als Seitenweg aufzufassen sei.

Die Besprechung der Bildung von Indolmilchsäure (und Indolbrenztraubensäure) aus Tryptophan führt uns zu einem zweiten Modus des Tryptophan-Abbaus, während das Problem der Hämatin-Bildung, einen dritten, aber einen mit einer Synthese verbundenen, biologischen Umwandlungsprozeß dieses Eiweißkonstituenten darstellt.

Daß diese beiden letzteren Prozesse voneinander unabhängig sind, konnte Kotake dadurch zeigen, daß er α -Methyltryptophan (Formel



nebenstehend) sowohl auf seine hämoglobinbildende, wie auf seine Wirkung in der Ernährung prüfte (mit Matsuoka u. Nakao). Meerschweinchen und Ratten wurden durch

Injektion von salzsaurem Phenylhydrazin künstlich anämisch gemacht. Es zeigte sich nun, daß das α -Methyltryptophan die Wiederherstellung der Tiere noch schneller herbeiführte, als es durch Tryptophan nach Hirazawa (1921) und andern Schülern Kotakes möglich war. Tatsui hatte gefunden, daß Tryptophan-Injektionen auch die Zahl der reticulierten Erythrocyten schneller zur normalen herabsinken läßt. Auch darin wurde es aber vom α -Methyltryptophan übertroffen. Dagegen konnte das α -Methyltryptophan in der Ernährung von Ratten mit tryptophanfreier Kost das Tryptophan nicht ersetzen, ein Beweis, daß die Wirkung des Methyltryptophans und wohl auch des Tryptophans bei Anämien nichts mit der Ernährung zu tun hat.

Man hatte verschiedene Abbauprodukte des Tryptophans schon daraufhin untersucht, ob sie es in der Ernährung zu ersetzen vermögen. Man darf annehmen, daß nur jene noch hochmolekularen Produkte, die auf dem Wege der ersten normalen Abbaustufen liegen, Tryptophan ersetzen könnten. Es schien (s. Seite 1006), daß sich einzig Indolbrenztraubensäure, nicht aber Indolmilchsäure als Tryptophan-Ersatz in den Ernährungsversuchen bewährt hätte. Kotake hat aber recht plausibles Beweismaterial dafür erbracht, daß d-Indolmilchsäure das gesuchte erste Abbauprodukt sei, aus welchem die Tiere offenbar noch l-Tryptophan zur Ausbildung normaler Eiweißstoffe zu regenerieren vermögen. Wenn R. W. Jakson¹ l-Indolmilchsäure in seinen Rattenversuchen vergebens an Stelle von l-Tryptophan verwendete, so ist eben die l-Form offenbar das nichtnatürliche Isomere gewesen. Die l-Indolmilchsäure ist nämlich jene, die bei der Einwirkung von *Oidium lactis* auf Tryptophan übrigbleibt (F. Ehrlich und Jacobsen 1911). Nun haben in ähnlichen Ernährungsversuchen G. J. Cox und W. C. Rose² d, l-Imidazolmilchsäure

1) R. W. Jakson, Journ. Biol. Chem. **73**. 523 (1927).

2) G. J. Cox u. W. C. Rose, Journ. Biol. Chem. **68**. 781 (1926).

an Stelle von Histidin verwenden können. Kotakes Mitarbeiter raze-misierten daher l-Indolmilchsäure völlig und gaben sie Kaninchen, worauf im Harn etwas Kynurensäure und die l-Form der Indolmilchsäure erschien, während die d-Form im Organismus verbrannte. Wie Saito neuerdings fand, können Colibakterien die l-Indolmilchsäure auch nicht unter Bildung von Indol abbauen, während aus der d, l-Form leicht Indol entsteht.

In Ernährungsversuchen an Ratten konnte d, l-Indolmilchsäure, nicht aber die l-Form nun auch tatsächlich Tryptophan ersetzen, und wie es nach vorläufigen Untersuchungen schien, kann auch Indolbrenztraubensäure bei tryptophanfreier Kost dieses nicht substituieren.

Tryptophan und die Synthese des Hämamins. „Weshalb das α -Methyltryptophan gegen künstliche Anämie noch stärker als Tryptophan wirkt“, bemerkt Kotake, „das können wir vorläufig nicht genügend erklären. Es ist aber vielleicht dadurch bedingt, daß das Methyltryptophan durch Methylierung am α -C-Atom des Pyrrolkerns das Tryptophan vor der Aufspaltung des genannten Kerns geschützt und daraus ein Pyrrol-derivat als ein Material für die Hämoglobinbildung im Organismus leicht gebildet werden kann.“

Kotake nimmt ja an, daß die Kynurenin- und Kynurensäure-Bildung in allererster Linie am α -ständigen CH des Indolkomplexes ein-greift (s. d. Formelbilder S. 1028). Das α -Methyltryptophan hat auch schon Ellinger und Matsuoka interessiert, die es für ihre physiologischen Versuche aus α -Methylindol nach der Hippursäure-Methode syntheti-sierten. Es ist nicht nur wegen der Frage des Angriffspunktes des oxy-dativen Abbaus von Bedeutung, sondern auch für das Problem der Synthese des Hämamins, das an der α -Stelle der Pyrrolkerne je ein ver-bindendes C-Atom aufweist.

Es kann wohl kaum bezweifelt werden, daß der Tierkörper wahre chemische Synthesen mit Neuverkettungen von Kohlenstoffatomen für die Bildung des Blutfarbstoffs durchführen kann und zu solchen Syn-thesen auch gezwungen ist. Für die Raubtiere kommen die Abbau-produkte des Chlorophylls, die ja, soweit sie das Tetrapyrrolgerüst be-sitzen, den Tierkörper der synthetischen Neubildung desselben entheben könnten, überhaupt nicht in Frage. Aber es ist auch recht fraglich, ob die Pflanzenfresser das Chlorophyll zur Blutbildung verwerten können und ebenso, ob die Raubtiere das Hämamin der Nahrung auszunützen vermögen. Das Hämoglobin wird nach bisheriger Annahme durch die Verdauungssäfte zerlegt und seine Farbstoffkomponente wird praktisch vollständig in den Fäces gefunden.¹

1) Bei intravenöser Zufuhr können Hunde Hämoglobin aus Schafs- oder Gänse-blut in arteigenes umwandeln; s. G. B. Taylor, E. J. Manwell, F. S. Robscheit-Robbins u. G. H. Whipple, Amer. Journ. Physiol. **92**. 408 (1930).

Als Ausgangsmaterialien für die Hämatin-Synthese wurden gewöhnlich die Aminosäuren in Betracht gezogen, die entweder selbst den Pyrrolkern schon enthalten, wie die Pyrrolidincarbonsäuren Prolin und Oxyprolin, bzw. das Tryptophan als Indolderivat, oder solche, die leicht in Pyrrol- oder eigentlich Pyrrolidin-Derivate übergehen können, wie die Glutaminsäure und Oxyglutaminsäure, die ja, wie schon öfters ausgeführt (s. S. 101, 880, 896), in Pyrrolidoncarbonsäuren verwandelbar sind. Es hat daher wohl auch in diesem Zusammenhang interessiert, als die S. 1022 genannten amerikanischen Forscher mitteilten, daß die bei der perniziösen Anämie wirksame Verbindung ein Peptid zu sein scheint, daß sich aus Oxyglutaminsäure und Oxyprolin zusammensetzen soll.

Eine Bestätigung dieser Annahme ist indessen bisher noch nicht erfolgt; hingegen haben Fontès und Thivolle (s. S. 1022) bestimmt behauptet, daß sich keine der untersuchten Aminosäuren, auch nicht Prolin und Oxyprolin für die Bildung des Blutfarbstoffs eigne und daß Tierversuche lehren, daß diese Eigenschaft einzig und allein dem Tryptophan zukomme. Die genannten Autoren haben ihre Experimente an normalen Hunden ausgeführt, bei denen also nicht eine toxische Anämie durch Blutgifte erzeugt worden war. Sie fanden nur nach Injektionen von Tryptophan und Histidin eine wesentliche Erhöhung der an sich normalen Zahl der Blutkörperchen und ein Anwachsen des Hämoglobingehalts, wobei das Histidin als jene ebenfalls vom Tierkörper nicht synthetisierbare Aminosäure herangezogen wurde, die nicht weniger als etwa 10% des Globinanteils des Hämoglobins ausmacht und die daher für die Neubildung desselben unentbehrlich ist und im Versuche nicht vernachlässigt werden darf.

Daß die Proline, obwohl sie, vom rein chemisch-konstitutiven Gesichtspunkt betrachtet, zur Ausbildung des Tetrapyrrol-Gerüsts des Blutfarbstoffs berufen scheinen, zur Bildung des Hämatins nicht beitragen, schlossen die französischen Forscher schon daraus, daß die an diesen Pyrrolidincarbonsäuren reiche Gelatine in Fütterungsversuchen an Ratten, bei gleichzeitiger Unterdrückung der Zufuhr von Tryptophan und Histidin die Verarmung der Tiere an Hämoglobin nicht zu hemmen vermochte. Anders liegen verständlicherweise die Verhältnisse bei der sogenannten Milchanämie. Nach D. L. Drabkin und H. K. Miller¹ sollen hier einige Aminosäuren, wie Arginin und Glutaminsäure, gut wirken, während Histidin keine, Tryptophan und Prolin nur eine anfängliche Wirkung zeigten. Das ist beim Reichtum des Milchcaseins an diesen letztgenannten Aminosäuren auch begreiflich.

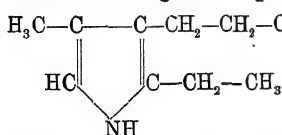
1) D. L. Drabkin u. H. K. Miller, Journ. Biol. Chem. **90**. 531 (1931).

Die Befunde von Fontès und Thivolle kann man als Bestätigungen und Ergänzungen der Resultate ansehen, die schon 1921 Hirazawa im Laboratorium Kotakes gewann, als er durch Tryptophan-Injektionen beim durch experimentelle Anämie geschädigten Kaninchen eine schnelle Wiederherstellung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes erzielte. Diese Ergebnisse, insbesondere die Neubildung des Blutfarbstoffs haben dann Kotake und seine Mitarbeiter immer wieder bestätigen können. Man kann diesen Resultaten wohl auch aus theoretischen Erwägungen heraus großes Vertrauen entgegenbringen, denn wie meine folgenden Betrachtungen zeigen werden, eignet sich das Tryptophan-Molekül tatsächlich für die Synthese des Blutfarbstoffs ungleich besser, als alle bisher bekannten Aminosäuren. Denn wenn man schon gezwungen ist, dem Tierkörper eine echte Synthese zuzumuten, so wird man eben von vorne herein jene als die wahrscheinlichste ansehen, die am wenigsten Umwandlungen mit neuen Bindungen von Kohlenstoffatomen an Kohlenstoffatome erfordert.

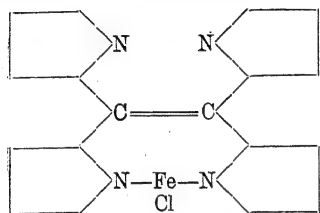
Gerade das Beispiel des Tryptophans, das der Tierkörper nicht zu synthetisieren vermag, zeigt doch, daß die synthetischen Fähigkeiten des Tieres begrenzt sind. Betrachtet man aber die Konstitution des Hämatins, bzw. des Hämins und speziell jene der einzelnen Pyrrole, die sich zum Tetrapyrrolgerüst vereinigen müssen, dann sieht man, daß doch eine ganze Reihe echter synthetischer Vorgänge notwendig wären, um von den Pyrrolidincarbonsäuren der Proteine oder von den Pyrrolidon-carbonsäuren aus Glutamin- und Oxyglutaminsäure zum Blutfarbstoff zu führen.

Ganz anders liegen aber die Verhältnisse beim Tryptophan. Diese an sich viel komplizierter gebaute Aminosäure muß im wesentlichen nur abgebaut werden und nur der Zusammenschluß der Pyrrolkerne erfordert einen synthetischen Eingriff.

Vergleicht man die Hämopyrrolbasen und die Hämopyrrolcarbonsäuren, wie sie durch Reduktionsprozesse aus dem Blutfarbstoff (und Chlorophyll) entstehen, mit der Konstitution des Tryptophan-Moleküls, so wird man überrascht sein, wie sehr alle den möglichen Vorgängen des Tryptophan-Abbaus angepaßt sind. Dieser Parallelismus wird noch überraschender, wenn man erfährt, daß eine einzige der Hämopyrrolcarbonsäuren, die Xanthopyrrolcarbonsäure von Piloty dem Tryptophan-Skelett weniger entspricht, daß aber gerade diese Verbindung von dem $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ autoritativsten Forscher auf diesem Gebiete, Hans Fischer und seinen Mitarbeitern, nicht aufgefunden werden konnte. Einzig die Xanthopyrrolcarbonsäure hätte auch in der α -Stellung eine C_2H_5 -Gruppe, entsprechend nebenstehender Formulierung enthalten sollen. Dieser Abbausäure wegen haben namhafte Forscher

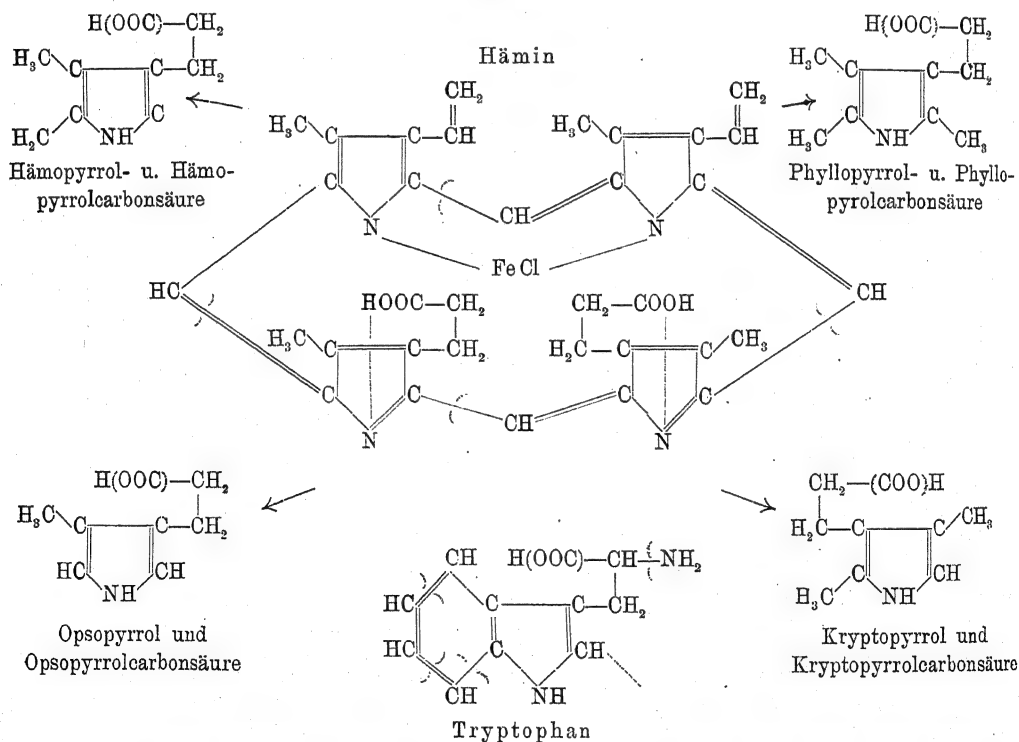


dem Blut- und Blattfarbstoff die Konstitution eines Tetrapyrroläthylens geben wollen. Selbst W. Küster, der in genialer Voraussicht schon 1912 eine Formel aufstellte, welche der jetzt als richtig erkannten Formel des Hämins bis auf geringe Einzelheiten entsprach, hat sich später¹ der besonders von Willstätter (1913) vertretenen Ansicht angeschlossen, wonach der Grundkörper von Hämatin und Chlorophyll im wesentlichen diesem Typus des Tetrapyrroläthylens entsprechen sollte:



Man kann diesen negativen Befund, daß die Xanthopyrrolcarbonsäure nicht existiert und sie allein auch der richtigen Formulierung des Hämins nach der ursprünglichen Ansicht Küsters entgegenstand, als einen der stärksten Stützpunkte dafür betrachten, daß tatsächlich das Tryp-

tophan die Muttersubstanz des Blutfarbstoffs darstellen dürfte. Die ausgezeichneten Arbeiten der Münchener Schule Hans Fischers (Nobelpreis 1930) haben schließlich das folgende Konstitutionsbild des Hämins auch durch die Synthese sichergestellt:



Der Vergleich dieser Formeln zeigt, daß, wenn wir uns an den gestrichelt gezeichneten Bögen die Spaltungen vorstellen, die dann zu

1) W. Küster, Arch. d. Pharm. **253**. 472 (1915).

den 4 Pyrrolbasen und Pyrrolcarbonsäuren führen, alle Spaltungsstücke mit einem Tryptophan-Molekül harmonieren, bei welchem außer der Aminogruppe auch 2 resp. 3 Kohlenstoffatome des sonst so stabilen Benzolkerns verloren gingen. Eine α -ständige Äthylgruppe zwischen Indolstickstoff und Propionsäurerest hätte hier keinen Platz gehabt. Die β -ständige Äthylgruppe dagegen ist der durch Entcarboxylierung verbliebene Rest der (Amino-) Propionsäuregruppe. Die Methylgruppen sind zum Teil als Reste des Benzolkerns zu betrachten, zum Teil als Relikte aus der Verknüpfung der Pyrrolkerne durch das verbindende Kohlenstoffatom, dessen Ursprung sich nach zwei verschiedenen Gesichtspunkten plausibel machen läßt.

Auf jeden Fall muß hier ein Vorgang der echten organischen Synthese angenommen werden, der sich viermal in analoger Form vollzieht. Bei der künstlichen Synthese der Häminderivate wurden Aldehydreste in die alkylierten Pyrrole nach der Gattermannschen Methode eingeführt und damit die Verknüpfung der Pyrrollderivate erreicht. Man könnte sich also auch vorstellen, daß beim oxydativen Abbau des Tryptophans zum Zwecke der Blutregeneration, reaktionsfähige Gruppen in α -Stellung zum Stickstoff als Reste des Benzolkerns zurückbleiben, die die Vereinigung der fast gleichartigen Überbleibsel zum Tetrapyrrol-Komplex bewirken. Einen derartigen synthetischen Vorgang könnte man dem tierischen Organismus a priori eher zumuten als jenen, den wir nun im zweiten Erklärungsversuch darstellen.

Sieht man sich nämlich die Struktur der verbindenden Gruppe $=\text{CH}-$ näher an, so kann die Analogie mit jenem Schema auffallen, das wir für die Bildung der Evodia-Alkaloide aus Relikten des Tryptophan-Moleküls aufstellten. Dort war es die Ameisensäure, die die Vereinigung zustande bringen mußte und auch hier käme kaum eine andere Verbindung ebenso sehr in Frage, als $\text{O}=\text{CH}-\text{OH}$, das ist eben Ameisensäure.

Wie bemerkt, scheint der erste Erklärungsversuch a priori der wahrscheinlichere, denn eine solche Vereinigung von Eiweißabbauprodukten durch Ameisensäure ist bisher nur für die Ausbildung der eigenartigen, spezifischen Alkaloide höherer Pflanzen angenommen worden. Wieder erhebt sich hier die Frage nach den synthetischen Fähigkeiten der tierischen Zelle, die wir schon S. 859 gestreift, dann S. 864 etwas ausführlicher behandelt haben. Wir haben angedeutet, daß dem Tierkörper echte organische Synthesen keineswegs fremd sein können, da gewisse Fähigkeiten jeder Zelle erhalten bleiben müssen, so sehr sie sich auch sonst im Zellverbände auf die Lieferung fertigen Materials durch andere Organe oder andere Organismen einstellen konnte. Solche durchaus unentbehrliche Fähigkeiten sind offenbar der Wiederaufbau von Kohlenhydraten im Kraftstoffwechsel und die Bildung von Depotfetten als zweckmäßigste Form der Speicherung von Reservestoffen.

Dort, wo es die Umstände erforderten, sind wohl auch besondere synthetische Fähigkeiten neu erworben worden.

Im allgemeinen dürfte aber doch richtig bleiben, daß mit der zunehmenden Organisation der Organismen, nämlich mit der Ausbildung von Organen und der damit verbundenen Arbeitsteilung, mit dem Entstehen der grünen Pflanzen und dem reichlichen Angebot organischer Materie aller Art, die Zellen der tierischen Organe Fähigkeiten, die sie nicht mehr brauchten, verloren, erlernte Künste, sobald sie nicht mehr lebensnotwendig waren, „vergessen“ wurden.

Die Möglichkeit, die Bestandteile der eigenen Proteine aus dem Pflanzenreich zu beziehen, hat also offenbar zum Verlust der Fähigkeit der Synthese wenigstens der komplizierter gebauten Aminosäuren geführt. Bei den einfacher gebauten ist dies schwerer festzustellen, weil man nicht leicht entscheiden kann, ob hier die an Zahl geringeren und einfacheren synthetischen Prozesse in Übung geblieben sind, oder ob diese Aminosäuren aus höhergliederigen Kohlenstoffverbindungen durch Abbau entstanden sind.

Der Blutfarbstoff spielt hier nun aber eine ganz besondere Rolle, denn die Trennung in Pflanzen- und Tierwelt hängt ja innig zusammen mit den auf- und abbauenden Fähigkeiten, die die Pigmente vermitteln. Mehr noch; viel früher, ehe es zur Trennung des Urpigments nach Blut- und Blattfarbstoff kommen konnte, dürfte es schon, wie die Arbeiten von O. Warburg lehren, die stoffliche Grundlage für das allen Zellen unentbehrliche Atmungsferment gegeben haben.

Nach Warburg¹ kann man sich über die Gleichheit und das Unterschiedliche zwischen dem „die organische Welt regierenden“ Atmungsferment und dem Blutfarbstoff folgende Vorstellung machen: Wohl ist für beide der Eisengehalt das Wesentlichste, denn „die speziellen und biologisch wichtigen Reaktionen des Hämins sind Reaktionen des komplex gebundenen Eisens.“ Aber weder das Eisen, noch das Hämin, bzw. Hämatin macht das Hämoglobin zu einem Katalysator. Hämoglobin ist nur das Transportmittel des tierischen Organismus für den Sauerstoff. Warburg bringt Untersuchungen von Mac Munn wieder zu Ehren, der schon 1886 entdeckt hatte, daß Häminverbindungen nicht nur bei den hämoglobinführenden Tieren vorkommen, sondern in allen Zellen. Dies wurde 1925 durch Keilin bestätigt, der auch in Pflanzenzellen „Zellhämine“ nachwies, ebenso bei Hefen und Bakterien.

Hans Fischer isolierte Porphyrin, also eisenfreies Hämin aus Hefe und zeigte, daß die Hefe aus Porphyrin und Eisen Hämin aufzubauen vermag. Keilin gab dem Zellhämin den Namen Cytochrom. Die genaue

1) O. Warburg, Zusammenfassender Vortrag, s. Die Naturwissenschaften, 1928, S. 345. — Über die katalytischen Wirkungen der lebendigen Substanz. Berlin 1928.

Analyse der Eigenschaften zeigte mehr quantitative Unterschiede zwischen dem Atmungsferment und Hämoglobin. Letzteres wirkt zwar selbst, wie schon bemerkt, kaum katalytisch, dagegen kann das Hämin z. B. die Oxydation von Cystein zu Cystin beschleunigen. Hämoglobin bildet auch eine nur sehr wenig lichtempfindliche Kohlenoxyd-Verbindung, während das Atmungsferment, das wie Hämoglobin mit Sauerstoff und Kohlenoxyd reversible Verbindungen eingeht, in der Verbindung mit letzterem sehr lichtempfindlich ist. Vertauscht man aber im Hämoglobin das Globin, das selbst eine Base darstellt, durch Pyridin oder natürliche basische Alkaloide wie etwa Nicotin, dann erhält man ein „Hämonicotin“, das eine ebenso lichtempfindliche Kohlenoxydverbindung liefert wie das Atmungsferment.

Wie alle bisherigen Versuche, ein Ferment stofflich festzulegen, ist auch dieser mißglückt: Es gelang nicht, die vollkommene Identität des Atmungsferments mit dem Cytochrom zu beweisen. Warburg drückt dies so aus: „Wie das Hämoglobin entartetes Atmungsferment ist, weil sein Eisenatom nicht mehr katalytisch wirkt, so ist das Cytochrom entartetes Ferment, weil sein Eisenatom nicht mehr imstande ist, mit Sauerstoff zu reagieren“. Cytochrom kommt auch in höherer Konzentration in den Zellen vor, als das stofflich nicht faßbare aktive Ferment. „Wieder bestätigt sich die Erfahrung, daß Substanzen, die in irgendwie merklicher Konzentration in Zellen vorkommen, nicht Fermente sind.“ Das Zellhämin, das nicht Fermenthämin ist, deckt bei allen analytischen Versuchen das Fermenthämin, das sich daher jeder endgültigen Identifizierung entzieht.

Auch die spektrographische Untersuchung bringt nur eine weitgehende Analogie. Das Spektrum des Atmungsferments ist gegenüber jenem des Hämins etwas nach Rot verschoben, um etwa den gleichen Betrag ($20 \mu\mu$), um den auch das an die Zellsubstanz gebundene Chlorophyll gegenüber dem gelösten nach Rot verschoben ist. Warburg nimmt an, daß auch beim Hämin die gleiche Ursache diese Erscheinung bedinge, denn die Hämine werden in Lösung spektrographisch aufgenommen, das Atmungsferment in der festen Form, in welcher es in der Oberfläche der festen Zellbestandteile eingelagert ist.

Wie bemerkt, müssen solche Fragen, wie die Fähigkeit der Zellen zu echten organischen Synthesen hier von Grund auf neu erörtert werden. Nach dem eben Angeführten dürfte also der Grundkomplex des Tetrapyrrols schon vor der Differenzierung in vorwiegend abbauende und vorwiegend aufbauende Lebensweise festgelegt worden sein. Willstätter, der schon in seiner ersten Arbeit über das Chlorophyll dessen konstanten Magnesiumgehalt (2,7 %) erkannte (1906), hatte den geistvollen und offenbar zutreffenden Gedanken ausgesprochen, das Chlorophyll sei eine Art Grignardscher Substanz und es könne wohl kein Zufall sein, daß sich die Pflanze zur Reduktion gerade des Magnesiums bediene, das sich

wie kein anderes Element nach rein chemischen Erfahrungen für Reduktionen eigne, wie andererseits das Eisen den gegebenen Überträger des Sauerstoffs darstelle.

Willstätter war es aber auch, der vor allzu weitgehender Analogisierung von Blut- und Blutfarbstoff warnte. Auf gleichartige Derivate stieß man doch erst bei mehrstufigem Abbau. Chlorophyll sei auch eine 3 basische Carbonsäure (mit einer Lactambindung), während Hämin zwei Carboxylgruppen enthalte; beim Blutfarbstoff die Bindung an den basischen Eiweißkörper Globin, beim Chlorophyll der Verschluß der freien Säuregruppen durch die Veresterung mit dem Methylalkohol und dem hochmolekularen Alkohol Phytol.¹

Nach Noack² ist in etiolierten Blättern in kleiner Menge ein grüner, rot fluoreszierender Farbstoff, das Protochlorophyll, vorhanden, der auch schon Magnesium enthält. Spaltet man das Magnesium ab, so erhält man den roten Farbstoff Phylloerythrin, der mit dem Bilipurpurin identisch ist, das in der Galle grüngefütterter Tiere auftritt. Durch Reduktion in saurer Lösung konnten Chlorophyllderivate in Blutporphyrine übergeführt werden. Die Bildung von Phylloerythrin im Tierkörper ist ebenfalls ein solcher Reduktionsprozeß, während umgekehrt die letzte Stufe der Chlorophyllbildung einen Photo-Oxydationsprozeß darstellt. Noack hat früher (1926) schon gezeigt, daß kleinste Eisenmengen die photo-oxydative Wirkung fluoreszierender Farbstoffe, auch die des Chlorophylls, stark beschleunigen. Er nimmt nun an, daß die Rolle des Eisens bei der Chlorophyllbildung als die eines Oxydationskatalysators zu betrachten sei.

Aus dem eben Angeführten ist schon zu ersehen, daß man die gleichen Beziehungen zwischen Tryptophan und Chlorophyll, wie zwischen Tryptophan und Blutfarbstoff anzunehmen berechtigt ist. Da die Unterschiede der Konstitution zwischen Blut- und Blattfarbstoff den Farbträger, das Tetrapyrrolgerüst, das uns hier ja allein beschäftigt, kaum berühren, jedenfalls keine neuen Gesichtspunkte hinsichtlich des Vergleichs mit den möglichen Abbaustufen des Tryptophans bringen, gilt alles, was wir für

1) Über die Konstitutionsaufklärung und die Synthese des Phytols siehe die Arbeiten aus Willstätters Laboratorium von F. G. Fischer u. K. Löwenberg, *Annal. d. Chem.* **464**. 69 (1928) — **475**. 183 (1929). — „Damit war die Zugehörigkeit des Phytols zu den formal aus Isopren aufgebauten Naturprodukten erwiesen.“ — Phytol, $C_{20}H_{40}O$, entspricht einem wasserstoffreichen nichtcyclischen Diterpen oder Tetra-Hemiterpen. Also auch im Phytol, wie im stickstoffhaltigen Farbträger, die Vierzahl des Grundkörpers (Isopren, Hemiterpen, C_5H_8).

Genauerer über die Beziehungen zwischen Hämin und Chlorophyll s. besonders in den zahlreichen neuen Arbeiten von Hans Fischer und Mitarbeiter, *Annal. d. Chem.* **466**. 188 (1928) u. ff.

2) K. Noack, *Die Naturwissenschaften* **1929**, S. 104. — K. Noack u. W. Kießling, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **193**. 97 (1930).

die Bildung des Hämins aus Tryptophan entwickelten, *mutatis mutandis* auch für jene des Chlorophylls. Wir beschäftigen uns hier aber in der Hauptsache nur mit dem Blutfarbstoff, weil bei diesem die physiologischen Möglichkeiten des Aufbaus von vorneherein als viel beschränktere anzunehmen sind, dann aber, weil uns hier der Tryptophan-Stoffwechsel besonders im Hinblick auf die Pathologie der Blutbildung interessiert, bzw. die bereits behauptete Möglichkeit der Beeinflussung bösartiger Anämien besprochen werden soll.

Wir werden auf diese Dinge gleich noch zurückkommen. Ehe wir uns aber mit diesen Fragen befassen, ob dem Tryptophan eine Rolle in der Physiologie der Hämatinbildung zukommt und ob es als Heilstoff der Anämien in Betracht kommt; ferner ob der bessernd oder heilend wirksame Stoff bei der perniziösen Anämie eher hormonartigen oder vitaminartigen Charakter besitzt, soll hinsichtlich des Chlorophylls abschließend festgestellt werden, daß die hier vorgetragenen Überlegungen zu der Vorstellung führen, daß auch das Chlorophyll, wie der Blutfarbstoff ganz nach Art der echten Pflanzenalkaloide zu entstehen scheint. Denn den gegebenen Vorstellungen nach ist es, wie bei vielen Alkaloiden angenommen wurde, eine bestimmte Aminosäure des Eiweißes, die erst abgebaut, dann aber durch synthetische Vorgänge umgemodelt und stabilisiert wird. Das Chlorophyll kann zwar vielleicht auch als Muttersubstanz einfacher Pyrrolderivate, wie sie Pictet wiederholt bei höheren Pflanzen nachweisen konnte, betrachtet werden, aber selbst diese physiologisch unbedeutenden Splittersubstanzen sind, wenn man sich die hier abgeleitete Tryptophan-Theorie zu eigen macht, als indirekte Abkömmlinge der Proteine anzusehen, und da im Eiweiß ja auch Pyrrolidin-derivate auftreten, kann man sie wohl ebenso gut in einen direkteren Zusammenhang mit den Protein-Umwandlungen bringen.

Von den komplizierteren Alkaloiden wird man jetzt aber noch weniger als früher vermuten können, daß sie mit der Chlorophyll-Umwandlung etwas zu tun haben. Nicht nur deshalb, weil, wie wir S. 870 ausführten, solche Beziehungen sich schon als irrig herausstellten (Chlorophyll und Opiumalkaloide), sondern weil solche Betrachtungen, wie die hier vorgetragenen, die Chlorophyll-Bildung selbst (im Farbstoffkern) wie eine Alkaloidbildung erscheinen lassen. Eine Alkaloidbildung allerdings, die schon auf ältesten Entwicklungsstufen vorbereitet worden sein dürfte und allen Zellen als notwendig erhalten bleiben mußte, daher auch bei der Differenzierung zum tierischen Leben nicht „vergessen“ werden konnte.

Sonst aber haben die Tiere tatsächlich gewisse synthetische Fähigkeiten verloren, die auf einer niederen Stufe der Entwicklung vorhanden gewesen sein müssen. Sie haben sie nicht wieder erlernt. Sie hatten sie besessen, als sie noch keine „Organismen“ waren! Ich meine damit folgendes: Auch der Ausdruck „Organismen“ gehört wie die vielen

trivialen Gruppennamen Alkaloide, Vitamine, Hormone usw. zu vorschnell gebildeten Verständigungsmitteln. Er stammt aus einer Zeit, da nur Tiere und Pflanzen, nicht aber die einzelligen Mikroben bekannt waren. Tiere und Pflanzen haben gemeinsam, daß sie sich „organisieren“ im Sinne, wie wir dies Wort heute, im Zeitalter der Organisation, ja immerfort gebrauchen. Sie schufen sich zum Zwecke der Arbeitsteilung aus Teilen ihres Selbst „Organe“. Der Einzeller ist ihnen gegenüber „das Mädchen für alles“, das alles selbst verstehen und können muß und keine Arbeit spezialisierten Zellverbänden, den „Organen“ zuschieben kann. So sind die Mikro-Organismen, wie gesagt, dem ursprünglichen Wortsinne nach überhaupt keine Organismen.

Die Organismen haben aber auf einer höheren Entwicklungsstufe offenbar wieder eine humorale Verständigung der Organe untereinander gebraucht, die sie sich in dem was wir Hormone, Gewebshormone oder ähnlich nennen, schufen. Zur Zeit aber, als diese chemischen Verständigungsmittel (bzw. Eigenarzneien bei Störungen) notwendig wurden, scheinen die „Spezialisten“, die Drüsen, aber auch die anderen Gewebe die Fähigkeit zu vielstufigen, eigenartigen, echten organischen Synthesen bereits eingeübt, „verlernt“ zu haben; wenigstens finden wir als solche Eigenarzneien, soweit bisher bekannt, nirgends mehr Verbindungen, die ähnlich eigentümlich konstituiert sind, wie jene alkaloidischen Arzneistoffe, die wir manchen Pflanzen entziehen.

Wir sehen, daß die Lebewesen des Tierkreises aber andere Mechanismen zu Hilfe nehmen, um sich für ihre Zwecke besonders geeignete, chemische Hilfsmittel zu beschaffen. Die von manchen Pflanzen uns gelieferten Alkaloide wären, wenn man es näher betrachtet, als Reizmittel und Regulatoren physiologischer Vorgänge dem Tiere wenig geeignet und sie müssen ja vielfach auch als Symptomatika und Heilmittel mit Vorsicht dosiert und gebraucht werden. Es sind ja besonders stabilisierte Produkte eines eigenartigen Stoffwechsels und dienen der Pflanze nicht, um leicht wieder in den Stoffwechsel zurückgezogen zu werden. Diese Stabilisierung ist im wesentlichen die Folge der Kunst, neue feste Bindungen durch echte Synthesen zu vermitteln.

Betrachten wir dagegen die näher bekannten Inkrete und Gewebshormone der Tiere, dann fällt auf, daß sie entweder außerordentlich leicht veränderlich und entgiftbar sind, wie das Adrenalin, oder aus mehreren hydrolytisch abspaltbaren Anteilen bestehen, die an sich fast unwirksam sind und erst durch die Vereinigung wirksam werden. Solche Verbindungen haben für den Tierkörper den großen Vorteil, daß sie fortgesetzt ohne eigentlichen Stoffverlust aktiviert und wieder inaktiviert werden können. Der Tierkörper hat, wenn man so sagen darf, aus der Not eine Tugend gemacht und den Verlust gewisser Fähigkeiten zu seinem Nutzen verwertet, denn die festen synthetischen Neubildungen,

wie wir sie für die Umwandlung gewisser Aminosäuren in Alkaloide annehmen, wären für die Regulierung der physiologischen Funktionen des Tierkörpers unzweckmäßig.

Das Wesen und Verhalten des Schilddrüsenhormons (s. S. 821) gibt uns ein Beispiel, wie es ähnlich auch für jene andern Hormone gelten dürfte, von denen wir angeben konnten, daß sie eiweißähnlich, vom Charakter der Albumosen oder niederer Peptide seien. Ein charakteristisches Beispiel gibt ferner das Acetylcholin mit seiner leichten Überführbarkeit zum fast unwirksamen Cholin und seine jetzt wiederholt behauptete Regenerierung in den Organen. Wenn das Acetylcholin tatsächlich das gesuchte „Autonomin“ (s. S. 935) ist, der physiologische Anreger des autonomen oder parasympathischen Nervensystems, dann ist für einen derartigen hormonalen Stoff diese schnelle und „unkostenfreie“ Verwandelbarkeit von größter Bedeutung. Das Gegenstück, der physiologische Anreger des Sympathikus, das Adrenalin, zeigt wohl einen andern Mechanismus, denn seine Inaktivierung wird als Oxydation und damit Zerstörung gedeutet. Seine außerordentliche Wirksamkeit, also die geringen jeweils benötigten Quantitäten und die wohl reichlichen Mengen der aromatischen Muttersubstanz, die aus den Proteinen der Nahrung geschöpft werden kann, macht hier vielleicht die geringere stoffliche Ökonomie verständlich. Vielleicht liegen die Verhältnisse aber doch auch ähnlich, wie wir sie für das „Autonomin“ eben ausführten, denn nach einer kürzlich erschienenen Arbeit¹ soll Adrenalin unter gewissen Umständen im Organismus inaktiviert und in die aktive Form wieder zurückverwandelt werden können.

Man hat den sogenannten „Bausteinen“ des Plasmas bisher, weil man ausgesprochene pharmakodynamische Wirkungen im Experimente kaum sah, als Pharmaka wenig Bedeutung geschenkt und hat daher wahrscheinlich die Behauptungen etwas skeptisch aufgenommen, es könnten ihre Vereinigungen, wie die natürlichen Peptide oder Nucleoside, besonders wirksam sein. Es wurde daher auch bei den hochmolekularen, eiweißartigen Hormonen nach prosthetischen Gruppen gefragt, die die eigentlichen Träger der hormonalen Eigenschaften sein sollten. Die Anschauungen dürften sich nun in den allerletzten Jahren geändert haben, denn es ist trotz wesentlich verfeinerter analytischer Technik nicht gelungen, solche prosthetische Gruppen nachzuweisen,

1) J. Stefl, *Compt. rend. Soc. Biol.* **106**. 410 (1931). — Stefl weist darauf hin, daß auch schon Falta u. Jevović, sowie Abelous u. Soula die Reversibilität des inaktivierten Adrenalins beobachteten. — B. Kisch, *Klin. Wochenschr.* **1930**, S. 1062. — *Biochem. Zeitschr.* **220**. 92, 97 (1930), findet, daß auch das oxydierte Adrenalin dem Organismus noch dient, da das als Omega bezeichnete Oxydationsprodukt von Chinon-Charakter, das die sympathicotrope Wirkung verloren hat, ein bemerkenswerter Katalysator der Oxydationsprozesse im Körper sei.

andererseits sind immer mehr Beispiele bekannt geworden, wonach auch bloße Kombinationen an sich kaum wirksamer „Bausteine“ sehr markante Effekte geben können. Schon seit längerer Zeit bekannt waren die S. 158 genannten toxischen Wirkungen der basischen einfachen Eiweißstoffe, die man als Protamine bezeichnet. Interessant ist auch die Erfahrung, daß trotz des großen Bedarfs der Protamine an Arginin, diese Aminosäure für die Testikel-Produktion nicht synthetisiert wird, der Salm vielmehr zur Bildung des Protamins Salmin nur etwa ein Drittel der Arginin-Vorräte seiner Muskeln mobilisiert, während er keine Nahrung im Flusse aufnimmt. Über giftige Pflanzenproteine s. S. 756.

Den basischen Protaminen nahestehend sind die künstlichen Peptamine, von denen wir S. 998 berichten konnten, daß man die eigentümliche Beobachtung machte, daß sich nur gewisse „Decarboxy-Dipeptide“ physiologisch wirksam erwiesen. Man könnte hier zwar von der prosthetischen Gruppe des Amins sprechen, doch zeigten die Versuche, daß nicht die Natur des Amins, sondern nur die Gliedzahl und Konstitution des ganzen Komplexes für die Wirkung entscheidend war.

Ein weiteres bemerkenswertes Beispiel ist der Nachweis der Kreislaufwirkung des Adenosins und der Adenosin-Phosphorsäure aus Muskel-extrakten, die jetzt als Spezialpräparate in den Handel kommen.

Als nun die Amerikaner (s. S. 1022) einfache Aminosäuren als Hormone (oder Bestandteile derselben) angaben, die die Heilwirkung bei der perniziösen Anämie verursachen, schien diese Nachricht bereits durchaus glaubwürdig. Die neuesten Erfahrungen mit injizierbaren Leberextrakten¹ sprechen wieder dafür, daß die heilende Substanz Hormoncharakter habe, denn man kommt jetzt mit sehr geringen Mengen Leber aus, Mengen, die 10—30 g Leber täglich entsprechen, während die Kranken früher mehrere Hunderte Gramme Leber oder entsprechende Mengen Extrakte einnehmen mußten.

Auf der andern Seite lassen die interessanten Ergebnisse der früher genannten japanischen und französischen Forscher eher vermuten, daß man bei der perniziösen Anämie lebenswichtiges Baumaterial für das Hämoglobin dem Kranken zuführen müsse. Nennt man solche Stoffe einfach Vitamine, ohne sich um deren chemische Natur und Wirkungsweise zu kümmern, dann könnte man gewohnheitshalber auch annehmen, daß schon kleinste Mengen jene bemerkenswerten Besserungen des Blutbildes hervorrufen. Anders aber, wenn man das Tryptophan als die heilende Substanz betrachtet. Zwar entspricht das Tryptophan als unentbehrlicher, lebenswichtiger und vom Tierkörper nicht synthetisierbarer Körper von Amincharakter dem ursprünglichen Wortsinne nach vollkommen

1) Gänsslen, Klin. Wochenschr. 1930, S. 2099 — V. Schilling, ebd. 1931, S. 301 — Schottmüller, Münchn. med. Wochenschr. 1931, S. 432.

dem Vitaminbegriff, viel mehr als die Vitamine A und D, die stets so genannt werden. Man weiß aber sehr wohl, wieviel Blutfarbstoff ständig im Stoffwechsel zugrunde geht und wieder ersetzt werden muß, was einer nicht unbeträchtlichen täglichen Neuzuführung von Tryptophan entsprechen müßte, falls diese Aminosäure, wie wir annahmen, tatsächlich ihren Leib für die Hämatinbildung herzugeben berufen ist. Die Menge des benötigten Tryptophans ist daraus berechenbar, das 4 Moleküle zur Bildung des Tetrapyrrolkerns dienen, das ganze Hämatin 4 % des Hämoglobins ausmacht und täglich etwa 10 g Hämoglobin zugrunde gehen. Die Mengen Tryptophan, die in der Leber gefunden wurden, sind nun viel zu klein, als daß sie allein die günstige Wirkung der Leberextrakte bei den Anämien und speziell bei der perniziösen hervorrufen könnten.

Wir kommen daher zu dem Schlusse, daß außer dem wohl unentbehrlichen Tryptophan, das dem Körper in genügender und verwertbarer Form zur Verfügung stehen muß, ein eigenartiger Stoff, vielleicht hormonartiger Natur, dem an der Perniciosa Erkrankten gereicht werden muß.

Nach Kotake findet die Spaltung des Tryptophans und der Abbau zu Kynurensäure (im Gegensatz zu der Annahme Abderhaldens) hauptsächlich in der Leber statt. Wahrscheinlich erfolgt diese Spaltung über das Kynurenin. Die Kynurensäure-Bildung aus Tryptophan in der überlebenden Hundeleber wurde schon S. 392 referiert. Dieser Abbauprozess hat aber nach Arbeiten, über welche Taniguchi noch berichten wird, kaum eine Beziehung zur Hämoglobinbildung. Dagegen ist wohl die Spaltung des Tryptophans in der Milz, die ja als blutbildendes Organ gilt, für die Hämoglobinbildung wichtig. In sehr kleiner Menge findet man Tryptophan in der Milz von Hunden; in jener von Pferden und Ochsen hat es Demianowski schon 1924 nachgewiesen. Die Mengen in der Leber und Niere von Hunden sind noch viel geringer. So fanden die Schüler Kotakes nur etwa 0,007 % Tryptophan in der Hundeleber. Exstirpiert man den Tieren die Milz, dann bleibt der Gehalt der Leber etwa 40 Tage lang unverändert; nach größeren Zeitperioden nimmt aber der Gehalt zu, woraus die japanischen Forscher schließen, daß die Leber allmählich die Rolle der Milz hinsichtlich der Blutbildung übernimmt und das Tryptophan nun hier zur Blutbildung herangezogen wird.

Sieht man die quantitativen Verhältnisse näher an, dann erkennt man, wie vieles noch unklar und widerspruchsvoll hier ist. Mit 100 g Leber dürfte dem Organismus nur ca. 7 mg Tryptophan zugeführt werden, während schon der normale Mensch täglich so viel Hämochromogen verliert, daß er es nach der Tryptophan-Theorie durch ca. 0,5 g dieser Aminosäure ersetzen müßte. Bei den bösartigen und toxischen Anämien oder gar bei den sogenannten hämolytischen ist der Zerfall der Blutkörperchen noch wesentlich beschleunigter. Es ist also klar, daß die die Perniciosa so günstig beeinflussende Verbindung nicht einfach in äquimolekularen

stofflichen Mengen ihre Substanz zum Aufbau des Hämoglobins hergibt, sondern, nach Art des Insulins etwa, die Stoffwechselanomalien regelt. Nach Gännslen (l. c.) sollte es sich tatsächlich um eine insulinähnliche Wirkung der injizierbaren Leberextrakte handeln. Es fehlt aber die Einwirkung auf die Blutzuckerkurve. „Dagegen werden Glykogenvorräte der Leber in sehr ähnlicher Weise wie durch Insulin stark verarbeitet, so daß Hungergefühl und gesteigerter Appetit zur Mastwirkung führen. Diese Wirkung zeigt sich auch bei geschwächten Personen ohne Anämia perniciosa“ (Schilling, l. c.).

Solche günstige Wirkungen auf das Allgemeinbefinden, Appetit- und Gewichtszunahme haben Fontès und Thivolle (l. c.) auch nach Injektionen von Tryptophan und Histidin bei verschiedenen Formen der Anämien gesehen, bei Verwendung von Substanzmengen, die den Hämoglobinverlust nur teilweise hätten ersetzen können.

Dieser verhältnismäßig große Bedarf an Blutchromogen war wohl der Hauptgrund, wenn man bisher vielfach eine weitgehendere Fähigkeit des tierischen Organismus, sich dieses auch synthetisch zu verschaffen, annahm. Hier ist ein Punkt, wo die Tryptophan-Theorie als unzureichend erscheint. Es ist insbesondere schwer vorstellbar, daß Tiere etwa in der Lactationszeit, wo sie in der Milch (Casein) ein tryptophanreiches Material noch abgeben müssen, einzig auf die Tryptophanmengen der Nahrung für die Blutregeneration angewiesen sein sollen und dieses so kostbare Gut dann noch zum guten Teil durch die Umwandlung in Kynurensäure verloren gehen soll (Hund, Kaninchen).

Man sollte wenigstens annehmen dürfen, daß das Tryptophan zunächst für die Eiweißbildung verwertet wird und aus diesem erst Hämatin sekundär nach Hydrolyse des Proteins und Abbau des wieder frei gewordenen Tryptophans entstehe. Vielleicht wird die Fortsetzung der Arbeiten, die, wie wir gesehen haben, jetzt eher für getrennte Wege des Tryptophan-Stoffwechsels sprechen, hier doch eine verständlichere, vermittelnde Deutung bringen.

Noch vor Auffindung des Tryptophans, als man den indolbildenden Körper erst suchte und als Proteinchromogen bezeichnete, hatte Nencki¹ einen ähnlichen Gedanken ausgesprochen. Er vermutete auf Grund ähnlicher prozentischer Zusammensetzung, daß dieses Proteinchromogen die Substanz sei, aus dem im Tierkörper der Blutfarbstoff entstehe. „Sollte diese Hypothese sich bestätigen“, sagt Nencki dort, „dann wäre es auch für das Chlorophyll wahrscheinlich, daß in der Pflanzenzelle erst durch Hydrolyse des Eiweißmoleküls die chromogene Gruppe entsteht, aus welcher dann weiter das Chlorophyll-Molekül aufgebaut wird.“

1) M. v. Nencki, Ber. d. d. chem. Ges. 29. 2877 (1896).

Wie man sieht, ist heute, nach völliger Aufklärung der konstitutiven Verhältnisse des Proteinchromogens (Tryptophan) und des Blutfarbstoffs, eine solche Hypothese von der (wie ich sie nenne) alkaloidartigen Entstehung von Blut- und Blutfarbstoff weit besser begründbar.

Man hat naturgemäß immer wieder an das Chlorophyll und seine Abbauprodukte gedacht, die die Hämatinbildung im Tierkörper erleichtern könnten. In den letzten Jahren hat aber selbst Bürgi, der die blutbildenden Eigenschaften von Chlorophyllderivaten verteidigte, mit Chlorophyll nur mehr therapeutische Reizwirkungen beschrieben, es gegen Arteriosklerose empfohlen¹ bzw. es als Wachstumstoff bezeichnet². Es sollte das Vitamin A enthalten oder mit diesem vielleicht sogar identisch sein, jedenfalls seine nachweisbaren Wirkungen in so geringen Mengen entfalten, daß von einer Substitutionstherapie nicht und nur von Reizerscheinungen gesprochen werden könne.

Wir haben hier Probleme gestreift, deren Klärung zum Wichtigsten und Interessantesten der ganzen Physiologie gehört. Daß man auf diesem geheimnisvollen Gebiete überhaupt zu so bestimmten chemisch-konstitutiven Fragestellungen gekommen ist, bedeutet einen namhaften Fortschritt. Wenn auch das meiste in der Physiologie und Pathologie der Blutbildung noch rätselvoll erscheint, so darf man doch vertrauen, daß die vereinigten Bemühungen der Chemiker und Physiologen bald weitere Aufklärungen über das Wesentlichste der stofflichen Umwandlungen des „ganz besonderen Safts“ bringen werden. Das nächste Ziel ist aber, den von den bösartigsten Blutkrankheiten Befallenen die Rettung, die die Lebertherapie ja verheißen hatte, auch tatsächlich und nicht nur vorübergehend zu bringen. Die größten Fortschritte der Physiologie sind ja wiederholt vom Studium des Abnormalen ausgegangen und vom brennenden Interesse, das die Möglichkeit, Hilfe zu bringen, entfacht.

1) E. Bürgi, Münchn. med. Wochenschr. 1927, S. 2019. — Med. Welt, 1928, S. 646.

2) E. Bürgi, Klin. Wochenschr. 1930, S. 789.

Alphabetisches Verzeichnis der alkaloidführenden Pflanzenfamilien (Phanerogamen)

	Seite		Seite
Acanthaceen	779	Lauraceen	744
Aizoaceen	722	Liliaceen	710
Amaryllidaceen	718	Loganiaceen	763
Anacardiaceen	757	Loranthaceen	721
Anonaceen	744	Magnoliaceen	743
Apocynaceen	764	Malpighiaceen	754
Aquifoliaceen	759	Menispermaceen	743
Aristolochiaceen	721	Monimiaceen	745
Asclepiadaceen	773	Myrtaceen	762
Berberidaceen	742	Nymphaeaceen	723
Buxaceen	757	Orchidaceen	721
Cactaceen	761	Palmen	708
Calycanthaceen	743	Papaveraceen und Fumariaceen	746
Campanulaceen	792	Papilionaceen (Leguminosen)	747
Caprifoliaceen	791	Piperaceen	721
Caricaceen	760	Ranunculaceen	724
Caryophyllaceen	723	Rhamnaceen	759
Celastraceen	757	Rubiaceen	780
Chenopodiaceen	722	Rutaceen	752
Compositen	792	Sapindaceen	759
Coniferen	704	Solanaceen	773
Cruciferen	747	Stemonaceen	720
Dioscoreaceen	720	Sterculiaceen	759
Ericaceen	763	Theaceen	760
Erythroxylaceen	752	Umbelliferen	762
Euphorbiaceen	756	Valerianaceen	791
Gnetaceen	708	Violaceen	760
Gramineen	708	Zygophyllaceen	752
Labiaten	773		

Sachregister

A

- Abrin 752
 Abrotanin 793
 Abrotin 793
 Acanthin 806
 Acceleransstoff 819, 854, 926
 Acedicon 552
 Acetanilid 946, 962
 Aceton 218
 Acetylcholin 56, 58, **63**, 122,
 635, 675, 685, 693, 695,
 714, 810, 819, 834, 854,
 856, 883, 921, 930, 935,
 936, 937, 953, 954, 985,
 987, 1008, 1041
 Achillein 793
 Achilletin 793
 Acidol 75
 Acoin 326
 Aconin 150, 726, 727, 738, 946
 Aconitin 12, 112, 128, 150,
 713, **724**, 729, 883, 919,
 923, 946, 952, 953, 955,
 962, 964, 966, 967, 968,
 970, 972, 973, 976, 977,
 981, 1019
 Acridin 456
 Acridon 785
 Acrindolin 456
 Actinin 238, 799, 808
 Acutumin, 1016
 Adalin 173
 Adenin 28, 200, **205**, 208,
 211, 217, 804, 806, 811,
 867, 956, 1000
 Adeninpentosid 855
 Adenosin 208, 855, 1042
 Adenosinphosphorsäure 211,
 1001, 1042
 Adenylsäure 855, 1001
 Adenylthiomethylpentose
 80, 209, 955, 999
 Adipinsäure 161
 Adlumin 746
 Adlumidin 746
 Adrenalin 29, 54, 58, 84,
 110, 115, 126, **128**, 135,
 189, 196, 297, 322, 471,
 544, 558, 565, 665, 684,
 700, 708, 788, 791, 799,
 800, 801, 818, 820, 844,
 859, 866, 899, 918, 921,
 923, 925, 927, 931, 935,
 946, 952, 954, 978, 993,
 996, 1007 1040
 Adrenalon 129, 135
 Afenil 173
 Agarythrin 702
 Agmatin 89, 685, *989
 Ajacin 742
 Ajacoin 742
 Akridin 436
 Aktinin 990
 Akuammin 796
 Alanin **79**, 158, 187, 230,
 807, 816, 867, 879, 907
 β -Alanin 46, 79, 96, 103,
 157, 175, 997
 Alanyl-Alanin-Anhydrid 175
 Alanyl-Histidin 157
 Albumosen 821, 831, 859,
 1041
 Aldin 199
 Aliphatische Basen 35
 Alkoholamine 46
 Allantoin 28, 36, 116, 182,
 199, 202, 227, 338, 811,
 1000
 Allantoinsäure 1000
 Allocryptopin 540, 584, 629,
 633, 746
 Allo-Lupinin 1005
 Allonal 173
 Allopseudocodein 510
 Alloxan 200, 201
 Alloxanthin 199, 210
 Alloxurbasen 204
 Allo-Yohimbin 781
 Allozimtsäure 111
 Allylamin 163
 Allylsenfö 162, 163
 Alphonsein 744
 Alstonamin 772
 Alstonidin 771
 Alstonin 771
 Alypin 326
 Amanitin 55, 702
 Amaryllin 718
 Ameisensäure 218, 1024
 Aminoacetaldehyd 152
 Aminoäthylalkohol s. Cola-
 min
 Aminoäthylmercaptan 80
 Aminobuttersäure 45, 46, 81,
 104, 266, 867, 946, 988
 Aminocaprinsäure 83, 103
 Aminoessigsäure s. Glyko-
 koll
 Aminoisovaleriansäure 82,
 677
 Amino- β -oxybuttersäure
 990
 Aminopropionsäure 79, 103
 Aminopyridin 1001
 Aminovaleriansäure 81, 230,
 266, 346, 871, 881, 946,
 988
 Aminozucker 55
 Ammoniak 7, 34, **35**, 40, 76,
 97, 99, 218, 322, 342, 353,
 461, 908, 944, 980
 Amylalkohol 84
 Amylamin 985
 Amylcholin 1009
 Amylenamin 180
 Amylmethoxychinolin 1009
 Anabasin 722, 1003, 1019
 Anabolin 858
 Anagyris 438, 439, 750

- Anästhesin 326
 Anästhetica dolorosa 37
 Anidirin 119
 Androkinin 844, 864
 Anemonin 30
 Angelikasäure 712
 Angelin 119
 Angelylsenfö 165
 Angioxyl 857
 Angostura 441, 964, 1024
 Anhalamin 137, 474
 Anhalin 124, 136, 474, 893
 Anhalonidin 474
 Anhalonin 474
 Anhaloniumalkaloide 474
 Anhydroecgonin 294, 319
 Anilin 14, 18, 105, 244, 419, 946
 Anilinderivate 105
 Anissäure 120
 Anserin 997
 Antidiuretisches Hormon 836
 Antifebrin 419, 946, 962
 Antigene 22, 30, 798
 Anthelmintica 258
 Anthranilsäure 105, 150, 382, 734, 894, 1009, 1011, 1024
 Anthranilsäure-Methylester 107, 245, 369
 Anthorin 728
 Antineurit 809
 Antipyrin 399, 419, 424, 426, 430, 953, 962
 Antirachitin 808
 Antitoxine 27
 Apotropin 287, 304, 307, 308
 Apocarnitin 104, 991
 Apochinin 406, 415, 417
 Apocinchonin 416
 Apomorphin 37, 192, 463, 478, 489, 502, 505, 508, 522, 552, 607, 616, 912, 916, 918, 924, 925, 954, 962, 969, 970, 973, 978, 981, 1012, 1013
 Apophyllensäure 535
 Aporheidin 568
 Aporhein 567
 Aporphin 508, 522, 594, 607
 Aposcopolamin 305, 308
 Apporrhégmen 26
 Arachin 751
 Arecabasen 20, 251
 Arecaidin 18, 73, 253, 1002
 Arecain 253, 257
 Arecolidin 254, 257
 Arecolin 13, 18, 247, 251, 253, 871, 925, 930, 953, 954, 973, 994, 1002
 Arecolon 257
 Arginin 28, 29, 82, 87, 91, 122, 150, 158, 170, 174, 177, 178, 180, 230, 259, 802, 804, 807, 831, 867, 880, 968, 988, 1032, 1042
 Aribin 377, 379, 780, 893, 956
 Aricin 401, 407
 Aristidinsäure 722
 Aristinsäure 722
 Aristochin 406, 425
 Aristolochiasäure 722
 Aristolochin 722
 Aristolsäure 722
 Artabotrin 744
 Artarin 752
 Arterenol 54
 Aschamin 62, 66, 809
 Aselin 807
 Asiminin 744
 Asparagin 7, 9, 35, 36, 42, 95, 96, 116, 171, 187, 230, 338, 869
 Asparaginsäure 41, 42, 79, 96, 103, 157, 159, 187, 831, 867
 Aspidosamin 768
 Aspidospermatin 768
 Aspidospermin 768, 771, 964, 970
 Atherospermin 745
 Atisin 729, 733
 Atmungsferment 1036
 Atophan 398
 Atrinal 308
 Atropamin 111, 287, 308
 Atropasäure 111, 287, 291, 308, 1002
 Atropin 12, 16, 18, 24, 25, 37, 58, 60, 64, 71, 111, 132, 189, 193, 196, 227, 232, 286, 290, 329, 331, 389, 544, 549, 550, 557, 565, 605, 661, 684, 692, 709, 756, 773, 775, 805, 854, 905, 912, 914, 918, 921, 922, 923, 924, 925, 929, 930, 934, 936, 937, 942, 952, 953, 959, 962, 964, 966, 967, 968, 969, 970, 972, 973, 977, 981, 994, 1002, 1007
 Atropinschwefelsäure 308
 Atroscin 287, 301
 Automatin 854
 Autonomin 935, 1041
 Avenin 709
 Avertin 1014
- B**
- Baktitoxin 438
 Bakankosin 763
 Bakterientoxine 27, 93
 Banisterin 754, s. a. Harmin
 Barbitursäure 173, 201, 925, 938, 946
 Bebeerin 471, 619, 620, 744, 757, 1017
 Bebirin 620
 Belladonnin 111, 287, 307, 1002
 Bellamarin 718
 Bellatropin 1002
 Benzacomin 726
 Benzaldehydcyanhydrin 803
 Benzoessäure 111, 136, 908
 Benzidam 106
 Benzoylaconin 946
 Benzoyllecgonin 112, 313, 319, 325
 Benzylamin 163
 Benzylisochinin 472
 Benzylisochinolingruppe 478
 Benzylsenfö 163, 166
 Berbamin 587, 592, 742, 1015
 Berberin 12, 18, 243, 247, 478, 537, 539, 563, 569, 573, 575, 620, 630, 635, 724, 742, 744, 752, 889, 947, 958, 963, 976, 977
 Berberrubin 581, 589
 Beriberi-Vitamin 247
 Bernsteinsäure 145, 150

- Betain 27, 28, 41, **73**, 91,
 152, 215, 338, 685, 703,
 708, 752, 799, 800, 804,
 805, 807, 811, 812, 817,
 869, 873, 881, 885, 940,
 986
 Betaine 238, 785, 885, 902
 Betainogen 78, 807
 Betonicin 237, 239, 702, 773,
 817, 869, 881, 885
 Bibirin 620
 Bikhacoin 734
 Bikhacoinitin 733
 Bilineurin 55
 Bilipurpurin 1038
 Biogene Amine 684, 799, 985
 Bios 810
 Blausäure 803, 902
 Boldein 607
 Boldin 594, 596, 607, 745
 Boletin 72
 Böttchersche Kristalle 94
 Brenzcatechin 135
 Bromural 173, 946
 Brucin 11, 244, 278, 436,
 445, **449**, 772, 906, 913,
 945, 955, 962, 966, 967,
 969, 970, 972, 973, 976,
 977, 978, 981, 1009
 Bufagin 801
 Bufalin 802
 Bufotalin 150, 802
 Bufotenin 234, 802
 Bufotoxin 150, 159, 802
 Bulbocapnin 13, 523, 567,
 593, 594, **597**, 602, 604,
 606, 956, 974
 Bulbosin 702
 Buphanin 718, 720
 Bursin 55
 Butylamin 82
 Butylmerkaptan 806
 Butyrobetain 26, 46, 102,
 799, 808, 881, 990
 Buxin 619, 622, 757
 C
 Cacaonin 210
 Cacaorin 210
 Cacaorot 211
 Cadaveralkaloide 26
 Cadaverin 26, **86**, 92, 94,
 231, 266, 685, 868
 Caffein 11, 12, 17, 19, 32, 37,
 73, 128, 133, 200, 210, 212,
215, 249, 423, 426, 430,
 452, 490, 544, 665, 715,
 758, 759, 760, 780, 797,
 806, 836, 881, 884, 900,
 906, 909, 912, 914, 918,
 921, 923, 953, 962, 967,
 968, 972, 973, 974, 976,
 977, 978, 981, 1007
 Caffeingruppe 168
 Caffeol 218
 Caffeon 218
 Calabarin 384
 Calamin 39
 Calycanthin 743, 956
 Canadin 13, 568, 569, 580,
 581, **584**, 585, 601, 1016
 Caniramin 444
 Cantharidin 30
 Caprin 83, 867
 Caprinsäure 161
 Caprinsäure-Isobutylamid
 160
 Capsaicin 160, 774, 998
 Carbamid 170
 Carbaminsäure 169
 Carbazol 453
 Carbocinchomeronsäure 244,
 397
 Carbolin 377
 Carbylamin 803
 Cardiazol 923
 Carnegin 761
 Carnigen 855
 Carnin 206
 Carnitin 46, 102, 103, 799,
 807, 881, 990
 Carnosin 46, 103, **156**, 159,
 175, 187, 997
 Carpain 760
 Carpilin 191, 195
 Caseansäure 814
 Caseinsäure 814
 Casimirin 754
 Casimiroedin 754
 Casimiroin 754
 Cathin 13, 758, 897, 992
 Caulophyllin 439
 Ceanothyn 759
 Cephaelin 635, 637, 649, 961
 Celliamin 739
 Cerebroside 47, 50, 55
 Cevadillin 710, 712
 Cevadin 12, 273, 710, 711,
 981
 Cevillin 713
 Cevin 273, 402, 710, 712, 895
 Chairamidin 401, 407
 Chairamin 401, 407
 Chaerophyllin 762
 Chavicin 268, 271
 Chavicansäure 271
 Cheiranthin 166
 Cheirinin 166
 Cheirolin 13, 166, 747, 814,
 955, 999
 Chelerythrin 13, 17, 607, 629,
 632, **633**, 634, 746, 1017
 Chelidonin 12, 540, 629, **630**,
 635, 1017
 Chelidoxanthin 576, 630
 Chemotherapie 31, 399, 435
 Chenopodin 83
 Chinaldin 395, 806, 1025
 Chinaldinsäure 397
 Chinasäure 217, 401
 Chinamin 40, 401, 407
 Chinamylin 437
 Chinäthylin 437
 Chinawein 400
 Chinicin 401, 406, 416
 Chinidin 24, 363, 396, 400,
 404, **406**, 415, 427, 434,
 435, 914, 967, 973, 981
 Chinin 12, 18, 31, 106, 114,
 173, 243, 244, 325, 396,
 399, 401, **405**, 450, 470,
 583, 591, 619, 624, 648,
 768, 780, 812, 906, 911,
 917, 921, 925, 932, 934,
 942, 945, 948, 953, 955,
 958, 962, 963, 966, 967,
 970, 973, 974, 976, 977,
 978, 979, 981, 1006, 1008
 Chininon 415, 420
 Chininsäure 396, 415, 421
 Chinoidin 405
 Chinolin 14, 16, 18, 21, 38,
 106, 156, 243, 247, 267,
 367, 391, **397**, 411, 784,
 925, 945, 946, 947, 956,
 978, 1009, 1017, 1024, 1025

- Chinolinmonocarbonsäuren 397, 1026
 Chinolinsäure 244, 247, 397
 Chinotoxin 401, 406, 415, 420, 437
 Chinovasäure 401
 Chinpropylin 437
 Chinuclidin 410, 413, 750
 Chinuclidinkern 357
 Chitenin 415
 Chitin 47, 55
 Chlorogenin 771
 Chlorogensäure 128, 217
 Chlorophyll 49, 231, 870, 1031, 1039, 1044
 Chlorophyllan 49
 Chlororaphin 972, 1018
 Chlorostigmin 773
 Chloroxylonin 13, 752
 Cholecystokinin 846
 Cholin 15, 24, 27, 41, 47, **55**, 75, 122, 134, 152, 162, 167, 246, 299, 396, 558, 565, 675, 685, 693, 703, 709, 752, 792, 804, 805, 809, 810, 811, 813, 819, 834, 837, 844, 867, 878, 882, 883, 898, 925, 930, 946, 948, 954, 985, 987, 1002, 1019, 1041
 Cholinaledehyd 69
 Cholinlecithin 47, 878
 Cholinmuscarin 988
 Chondodendrin 620, 621
 Chondrodin 621
 Chrysanthemin 238, 792
 Chrysotoxin 677
 Cicutoxin 762
 Cinchamidin 401, 407, 967
 Cinchoipoen 412
 Cinchoipoensäure 231, 411
 Cinchomeronsäure 244, 247, 397, 472
 Cinchona febrifuga 402, 434
 Cinchonamin 401, 407, 967
 Cinchonibin 416
 Cinchonin 414
 Cinchonidin 400, 404, 406, 414, 913, 967, 973, 977, 981
 Cinchonifin 407
 Cinchonigin 416
 Cinchonilin 416
 Cinchonin 12, 14, 18, 243, 244, 247, 397, 400, 404, **406**, 434, 812, 906, 913, 915, 916, 922, 945, 953, 963, 967, 973, 976, 977, 979, 981
 Cinchoninon 437
 Cinchoninsäure 397, 411, 421
 Cinchotenin 412
 Cinchotin 401, 407, 412, 967
 Cinchotoxin 414, 437
 Cinnamoylcocain 13, 111, 313, 319, 967
 Cinnamylecgonin 969
 Cinobufagin 802
 Cinobufotoxin 802
 Cissampelin 618
 Citracinsäure 245, 876, 887
 Citrullin 814, 988
 Clavin 677
 Clupein 158
 Cocain 12, 21, 31, 32, 37, 112, 115, 131, 132, 133, 224, 232, 234, 241, 297, **311**, 316, 470, 476, 560, 567, 661, 723, 748, 753, 771, 782, 788, 906, 911, 912, 917, 918, 920, 923, 926, 928, 931, 938, 942, 949, 955, 962, 966, 967, 968, 969, 970, 976, 977, 981, 982, 991, 993, 1003, 1014
 Cocainismus 312
 Cocclaurin 613, 618, 1016
 Cocculin 613
 Codamin 483, **492**, 526, 533
 Codein 31, 430, 461, 479, 480, 483, 485, **491**, 550, 551, 916, 918, 959, 962, 967, 968, 969, 970, 973, 976, 977, 982, 1014
 Codeinone 511
 Coffearin 217, 250, 1002
 Coffein s. Caffein
 Colamin 28, 46, 50, **53**, 58, 65, 67, 80, 152, 154, 867, 881, 882, 883, 893, 966
 Colaminlecithine 47
 Colanin 210
 Colchicein 138, 140, 149
 Colchicin 12, 105, 137, **138**, 150, 490, 701, 710, 883, 888, 915, 918, 922, 923, 946, 953, 954, 955, 961, 962, 964, 970, 973, 977, 981, 982, 996
 Colchicinsäure 141
 Collidin 18, 25, 109, 244, 353, 411, 420
 Colloturin 379
 Columbamin 13, 585, 589, 1015
 Conchairamidin 401, 407
 Conchairamin 401, 407
 Conchinamin 401, 407
 Concusconin 401, 407
 Conessin 764, 956
 Conhydrin 12, 272, 276, 282, 283, 1002
 Conicein 13, 272, 276, 948, 956
 Connigellin 107
 Coniferylalkohol 66
 Coniin 12, 14, 17, 20, 25, 149, 246, 267, **271**, 349, 352, 359, 660, 712, 762, 791, 794, 877, 887, 895, 923, 945, 948, 953, 955, 956, 962, 967, 968, 970, 973, 982, 1002
 Convicin 199, 209, 747
 Conyryn 244, 246, 274, 279, 284, 948, 956
 Coptin 592
 Coptisin 585, 592, 724
 Coralydin 598
 Coramin 248
 Cornutin 676
 Corticin 845
 Cortin 845
 Corybulbin 594, 597, 600, 606, 1016
 Corycavamin 540, 594, 597, 603
 Corycavidin 540, 594, 597, 603
 Corycavin 540, 594, 597, 603
 Corydalin 12, 537, 581, **593**, 605, 1016
 Corydalis 606
 Corydin 594, 597, 603, 1016
 Corynanthein 781

Corynanthin 763, 780, 781, 790
 Corypalmin 594, 597, 601, 606, 1016
 Corytuberin 594, 597, 602, 606
 Cotarnin 473, 476, 484, 534, 555, 958
 Crangitin 805, 807
 Crangonin 804, 807
 Crataegin 589
 Crepitin 757
 Crotin 756
 Crotonbetain 799, 990
 Crotonylsenfö 83, 163, 165
 Cryptoalkaloide 941
 Cryptopin 12, 483, 487, **494**, 537, 557, 594, 630
 Cucullarin 609
 Cumarsäure 41, 120, 136
 Cuprein 13, 396, 400, 405, 406, 415, 434, 967
 Curare 38, 58, 175, 193, 248, 278, 285, 390, 445, 462, 470, **624**, 804, 805, 916, 924, 926, 944, 953
 Curarin 445, 449, **625**, 627, 763, 920, 962
 Curbin 459
 Curcin 757
 Curin 470, 620, 623, 625, 627
 Cusconin 401, 407
 Cuskhygrin 236, 239, 241
 Cusparin 13, 442
 Cygnin 751
 Cykloform 326
 Cynoctonin 728, 735
 Cystein 80, 157, 988, 998, 1037
 Cysteinsäure 81
 Cystin 80, 187, 230, 831, 866, 867, 907, 955, 988, 1028
 Cytidin 207
 Cytidinphosphorsäure 211, 1001
 Cytisin 13, 278, 337, 352, 358, **437**, 660, 747, 750, 901, 923, 953, 955, 962, 963, 969, 970, 976, 1008
 Cytisolin 439
 Cytochrom 1036
 Cytosin 198, 211, 807, 867, 1000

D

Damascenin 13, 105, 107, 738
 Daphnandrin 745
 Daphnimacrin 757
 Daphnolin 745
 Darmhormon 845
 Daturin 287
 Daucin 762, 956
 Dauricin 617, 1017
 Decarboxypeptide 998, 1042
 Decylensäure 160, 161
 Decylsäure 160
 Dehydrocorydalin 593, 596, 597, 600, 605
 Dekahydrochinolin 947
 Delcosin 741
 Delphinin 11, 25, 736, 739, 740, 962, 973, 977
 Delphinoidin 740
 Delphisin 740
 Delphocurarin 739, 741
 Delsolin 741
 Depside 151
 Desjodothyroxin 829
 Dialursäure 200, 210
 Diamine 28
 Diaminododekansäure 815
 Diaminopimelinsäure 815
 Diaminotrioxydodekansäure 87, 815
 Diarginid 159
 Diastolin 855
 Diazin 199
 Dicentrin 523, 594
 Dicinchonin 401
 Dicodid 552
 Dictamnin 753, 1019
 Digitalis 150
 Digitalisglukoside 17
 Dihydrocapsaicin 161
 Dihydrocinchonin 420
 Dihydrogalegin 181
 Dihydrocuprein 417
 Dihydroindol 947
 Diisochinolingruppe 478
 Dijodtyrosin 45, 120, 821, 823
 Diketopiperazin 152, 153, 169, 199
 Dilatin 846
 Dilauidid 552

Dimethylacrylsäure 42
 Dimethylamin 39, 40
 Dimethylaminoäthylalkohol 56
 Dimethylcolamin 54
 Dimethylguanidin 174, 177
 Dimethylhistamin 191
 Dimethylpyrazin 152
 Dimethylvinylamin 56
 Dimethylxanthin 213
 Diocain 326
 Dionin 486, 551, 565
 Dioscorin 720
 Dioxychinolin 396, 809
 Dioxychinolin-carbonsäure 395
 Dioxydiaminokorksäure 814
 Dioxindol 374, 823
 Dioxypheylalanin 42, 66, 79, 115, **126**, 129, 230, 374, 642, 821, 823, 996, s. a. Dopa
 Dioxypheyläthylamin 127
 Dioxypyridin 128, 812
 Dioxypyrrrolalanin 235
 Diphyllin 746
 Dippelsches Tieröl 18
 Disinomenin 611, 612, 1013, 1016
 Ditamin 772
 Diuretin 223, 226
 Diversin 611, 613
 Divicin 199, 210
 Domesticin 594, 609
 Domestin 610
 Dopa 126, 129, 814, 821, 996
 Dopamelanin 129
 Dopaoxydase 126
 Doryphorin 745
 Duboisin 288

E

Ecbolin 676
 Ecgonin 313, 316, 324, 942
 Echinopsin 13, **395**, 444, 792, 1008
 Echitamin 772
 Echitenin 772
 Eisenporphyratin 1001
 Eledonin 78
 Emetamin 635, 637
 Emetin 11, 479, 489, 635, **636**, 766, 780, 791, 916,

918, 925, 962, 973, 977
979, 982
Ephedrin 13, **112**, 152, 297
471, 558, 565, 708, 820
896, 923, 925, 931, 976
991
Ephetonin 991
Epiberberin 539
Epiguanin 212
Epinephrin 128
Episarkin 212
Epistephanin 616
Equisetin 703
Ergänzungsnährstoffe 30
Ergotamin 14, 27, 32, 121,
188, 297, 327, 558, 565,
665, 676, **677**, 679, 689,
788, 854, 923, 931, 933,
937, 994
Ergotaminin 14, 677, 680
Ergothionin 42, 80, 184, 185,
685, 881, 955, 1000
Ergotin 676, 977
Ergotinin 14, 673, 676, 677
Ergotinsäure 676
Ergotoxin 14, 188, 673, 676,
677, 689, 931
Ericodinin 763
Eriocomin 1018
Erysolin 166, 170
Erythrin 751
Erythrophlein 748
Erythroxylin 312
Eseramin 384
Eseridin 13, 384
Eserin 170, 196, 383, s. a.
 Physostigmin
Eserinblau 384
Eserolin 170, 384
Euchinin 402, 403, 425
Eucodal 552
Eucupin 417, 436
Eucupinotoxin 436
Eukain 326, 942
Eutonon 846
Evanssches Wachstum-Hor-
mon 835
Evodia-Alkaloide 380, 894,
1035
Evodiamin 380, 1007, 1024
Eximin 1016

F

Fabianin 1003
Fagaramid 82, 127, 160, 752
Fagin 55
Fäulnisalkaloide 24
Fäulnisbasen 26
Fäulnisgifte 22
Filicin 703
Flindersin 753
Folliculin 839
Fritillarin 717
Fritillin 717
Fuchsi-Senecionin 794
Fugotoxin 805
Fumarin 495
Fumarsäure 41

G

Gadinin 102
Galegin 168, 180, 234, 747,
999
Galipidin 443
Galipin 442, 1008
Galipoidin 442
Galipolin 1008
Gallussäure 135
Gastrin 188, 846
Gehirnhormone 851
Gelsemin 352, 449, 461, 660,
763, 781, 916, 978, 1024
Gelseminin 763
Gelsemoidin 763
Geissospermin 772
Genalkaloide 391, 945
Geneserin 13, 384, 390
Genistein 358, 360
Genoscopolamin 307
Genostychnin 458
Geoffroyin 119
Gerontin 93, 989
Geweshormone 819, 1040
Glaucidin 567, 607
Glaucin 13, 523, 567, 594,
607, 1016
Gleditschin 747
Gloriosin 149
Gluko-Alkaloide 774
Glukocheirolin 166
Glukokinine 833, 858, 864
Glukonapin 165
Glukonasturtiin 166
Glukoproteide 55

Glukosamin 47, 50, 55, 210,
873, 947
Glukosaminsäure 873
Glukotropäolin 166
Glutamin 7, 36, **100**, 116,
171, 259, 831
Glutaminsäure 46, 95, 98,
99, 157, 230, 448, 867, 880,
896, 990, 1032
Glutathion 80, 100, 156, **157**,
159, 956, 1032
Glycerinphosphorsäure 48
Glycylalanin 154
Glycylglycin 154
Glycin 72, 998
Glycoeyamidin 177
Glykokoll **72**, 152, 154, 230,
247, 816, 867, 882, 907,
943, 998
Glykokollbetain 41, 69, 70,
73, 219, 240, 869, 873, 881,
902, s. a. Betain
Glykol 56
Glyoxalin 19, 181
Glyoxalinakrylsäure 186
Gnoscopin 483, 493, 526, 536
Gossypin 55
Granatanin 280, 284
Granatolin 284
Granatonin 280
Grandiflorin 775
Guanidin 168, 170, **174**, 205,
799, 807, 811, 830, 925, 953
Guanidinessigsäure 179
Guanin 28, 170, 174, 200,
204, **205**, 208, 807, 811,
867, 884, 1000
Guanin-d-Glukose 209, 211
Guanosin 206, 208
Guanylsäure 211, 884, 1001
Guaranin 216
Guvacin 253
Guvacolin 254
Gynergen 680

H

Hämantin 720
Hämatin 1001, 1030
Hämin 1001, 1022, 1034
Hämochinsäure 418, 426
Hämolysin 72
Hämonicotin 1037

- Hämopyrrole 231, 966, 1001, 1033 .
 Harmalaalkaloide 246, 374, 1024
 Harmalin 12, 375, 893, 1007
 Harmalol 375
 Harman 371, 377, 379, 883, 893, 956, 1007
 Harmin 12, 375, 754, 768, 883, 893, 974, 1007
 Harminsäure 246, 376
 Harmol 375
 Harnbasen 26
 Harnindican 21
 Harnsäure 122, 183, 200, 222, 884, 1000
 Harnstoff 8, 35, 38, 88, 99, 162, 168, **170**, 201, 426, 938, 943, 999
 Harnstoffderivate 168, 946
 Haschisch 478
 Hauthormone 819, 850
 Hedaurin 1022
 Hedonal 170
 Helleborus - Alkaloide 738, 1019
 Hemipinsäure 494, 525, 533
 Hercynin 184, 881
 Heroin 334, 485, 551, 567, 921, 923
 Herzhormon 846, 852
 Heteroxanthin 212
 Hexamethyldiamin 989
 Hexamethylornithin 86
 Hexylamin 85
 Hippursäure 72, 111, 170
 Hirnhormone 852
 Histamin 28, 63, 121, **188**, 198, 675, 682, 685, 686, 689, 693, 699, 775, 799, 805, 819, 835, 837, 846, 848, 854, 856, 857, 873, 892, 985, 994, 1000
 Histidin 19, 42, 79, 88, 91, 98, 116, 157, 158, 168, **183**, 186, 230, 807, 816, 823, 831, 843, 865, 867, 873, 907, 989, 1022, 1028, 1032, 1044
 Histidinbetain 184, 186
 Histone 88, 998
 Hitzesekretine 62
 Hodorin 720
 Holarrhenin 765
 Holocain 326
 Homotropin 115, 309, 973
 Homobetaine 103
 Homochelidonin 540, 557, 584, 628, 629, 632, 746 1016
 Homochinin 405
 Homocholine 64
 Homoeledonin 78
 Homogentisinsäure 118, 126
 Homohygrinsäure 242
 Homoisaconitin 727
 Homolycorin 719
 Homopilopsäure 194
 Homostephanolin 616
 Homotrilobin 615, 1016
 Hordenin 28, 40, **124**, 136, 474, 565, 708, 892, 904, 971, 996
 Hormocardiol 854
 Hormonal 62, 845, 846, 849
 Hormon-B 842
 Hormone 22, 26, 29, 47, 798, **817**, 863, 1040
 Hualtata 796
 Hydantoin 182, 202
 Hydrastin 12, 247, 452, 535, 568, **569**, 692, 719, 739, 889, 925, 945, 962, 964, 969, 973, 975, 976, 978, 981, 982, 1014
 Hydrastinin 473, 484, 535, 540, 556, 569, **571**, 692, 918, 976, 978
 Hydrastsäure 719
 Hydrochinidin 401, 407, 967
 Hydrochinin 325, 401, 404, 407, 948, 967
 Hydrochinon 218, 908
 Hydrocinchonidin 407
 Hydrocinchonin 407, 412
 Hydrocollidin 25, 109
 Hydrocotarnin 473, 483, 526, 533
 Hydroipeccamin 636
 Hydrolutidin 109
 Hydroscepolin 303
 Hydroscopilanthol 160
 Hygrin 13, 21, 232, 233, 236, **241**, 282, 313, 870
 Hygrinsäure 232, 236, 239 241, 344
 Hymenodictin 791, 956
 Hyoscin 13, 287, 301
 Hyoscyamin 12, 287, **290**, 794, 930, 962, 969, 973, 977, 989
 Hypaconitin 726, 731
 Hypaphorin 41, 372, 751, 881, 894, 1024
 Hypophamin 838
 Hypophysenhormone 834, 1022
 Hypoqebrachin 768
 Hypoxanthin 200, 206, 217, 218, 228, 807
 Hypoxanthosin 208
- I**
- Ibogain 771
 Ibogin 771
 Ignotin 157
 Imidazol 19, 156, 181, 184, 198, 440, 810
 Imidazolacrylsäure 42, 187
 Imidazolaminoessigsäure 186
 Imidazoläthylalkohol 186
 Imidazolderivate 181, 873
 Imidazolessigsäure 186
 Imidazolmilchsäure 187, 1030
 Imidazol-oxypropionsäure 186
 Imidazolpropionsäure 186
 Imidazolyl-äthylamin 188, s. a. Histamin
 Imperialin 717
 Indaconitin 733
 Indigo 105, 1024
 Indol 18, 20, 41, 107, 156, 245, 367, **368**, 372, 453, 784, 823, 894, 904, 947, 1006, 1024, 1031
 Indolaldehyd 371, 394
 Indoläthylamin 1006, 1007
 Indolbrenztraubensäure 370, 392, 1006, 1026, 1028
 Indolcarbonsäure 370
 Indoleessigsäure 370
 Indoline 813
 Indolmilchsäure 370, 1024, 1028, 1030

Indolpropionsäure 370, 394,
822, 1029
Indoxyl 368, 1024
Infecundin 842, 1022
Inkrete 29, 818
Inosin 206, 208
Inosinsäure 206, 211
Insularin 618
Insulin 132, 176, 821, **829**,
858, 935, 986, 999
Interrenalin 845
Interrenin 820, 845
Ipecamin 636
Isaconitin 727
Isatin 368
Isatropasäure 969
Isoadrenalin 135
Isoamylalkohol 84
Isoamylamin 84, 180, 232,
338, 685
Isoamylenamin 181
Isoamylhydrocuprein 436
Isobebeerin 619, 622
Isobuttersäure 161
Isobutylamin 82, 160, 163
Isobutylsenfö 163, 165
Isocalycanthin 743
Isocaprinsäureamid 19
Isochinolin 19, 156, 367, 398,
471, 784, 801, 945, 946,
1010, 1017, 1025
Isochinolinbasen 136
Isochinin 416, 768
Isochondodendrin 620, 622,
1017
Isocinchonin 416
Isocodein 510
Isoconiin 275
Isocorybulbin 594, 597, 601
Isocorydin 595, 1016
Isocorypalmin 595, 597
Isodicentrin 610
Isoemetin 649
Isoglaucin 608, 610
Isoguvacin 257, 1002
Isohämapyrrol 231
Isoleucin 83, 867
Isolobelanin 651
Isomethylpelletierin 280
Isoneopilocarpin 194
Isonicotein 338, 341, 346
Isonicotinsäure 244, 246, 376

Isooctylhydrocuprein 436
Isopelletierin 280
Isophysostigmin 384
Isopilocarpidin 192
Isopilocarpin 191
Isopyroin 742
Isospartein 361
Isosulfocyanensäure 162
Isothebain 567
Isotomin 792
Isoyohimbin 770, 781
Isozimtsäure 111

J

Jaborandin 191
Jaborin 191, 197,
Jamaicin 576
Jambosin 762
Japaconitin 726, 1019
Japonin 178
Jatrophin 757
Jatrorrhizin 13, 583, 585,
589, 1015
Jequiritin 752
Jervin 710, 715
Jesaconitin 726, 731, 1019
Jodgorgosäure 45, 821, 823
Jodothyryn 822
Jodthyreoglobulin 822
Jodtryptophan 374
Jonidin 746
Julin 808

K

Kaffeegerbsäure 217
Kaffeeöl 218
Kaffeesäure 42, 128, 136,
217
Kairin 399
Kakothelin 459
Kallikrein 857
Kanirin 91, 985
Kephalin 28, 47, 50
Ketin 152
Kinine 864
Korksäure 150
Kreatin 168, 174, 177, **178**,
999
Kreatinin 168, 174, 177, 178,
179, 182, 807, 999
Kreislauhormone 852, 856
Kresol 118

Kryptopyrrol 231, 1034
Künstliche Alkaloide 33, 948
Kurchicin 765
Kurchin 765
Kyanol 106
Kynurenin 1027, 1043
Kynurensäure 370, 374, 391,
443, 865, 894, 1008, 1025,
1043
Kynurin 392, 1026
Kynuringelb 1028

L

Lacarnol 855
Lanthopin 483, 493
Lappaconitin 107, 728, 735
Larocain 1003
Laudanidin 483, **492**, 526,
557
Laudanin 483, **492**, 526, 531,
557
Laudanosin 471, 483, **492**,
526, 530, 556, 948, 957,
958, 1014
Laurelin 745
Laurepukin 745
Laurotetanin 461, 594, 607,
608, 744
Leberhormone 846, 1022,
1042
Lecithin 27, 34, 41, 46, 878,
986
Leichenalkaloide 24
Leicheneconiin 24
Leichendigitalin 24
Leichennicotin 24
Leichenveratrin 24
Lepidin 368, 398, 411, 415
Leucin 19, 79, **83**, 98, 116,
122, 230, 677, 804, 816,
831, 866, 867, 907, 1022
Leucincholin 65, 1003
Leucinimid 19, 153
Leukol 14, 106
Leukomaine 25
Leukopterin 1000
Lienin 63, 849
Lignocerinsäure 55
Lipamin 841
Lipoide 46
Lobelanidin 651
Lobelanin 650, 666

- Lobelidin 651, 666
 Lobelin 13, 37, 226, 352, 544, 650, **652**, 792, 918, 923, 953
 Lobin 751
 Loiponsäure 411
 Lophophorin 474
 Loturidin 379
 Loturin 377, 379, 893
 Loxopterygin 757
 Lumbricin 805
 Luminal 173, 605
 Lunacridin 753
 Lunacrin 753
 Lunasin 753
 Lupanidin 1006
 Lupanin 357, 364, 1005
 Lupinenalkaloide 357
 Lupinidin 18, 359
 Lupinin 13, 358, 363, 905, 910, 1005, 1019
 Luridin 55
 Luteolipoid 841
 Lutidin 18, 243, 244, 411
 Lycaconin 734
 Lycaconitin 107, 150, 159, 728, 734
 Lycin 73
 Lycoctenin 150, 734
 Lycoctoninsäure 150, 734
 Lycopodin 703
 Lycorin 718
 Lysatin 91
 Lysatinin 91
 Lysin 20, 28, 84, 88, **89**, 122, 158, 230, 266, 285, 804, 832, 867, 868, 879, 988, 989, 1022
- M**
- Macleyin 495
 Macrocarpin 742
 Magenormone 846
 Manacin 779
 Mandragorin 111, 287, 309
 Marasmin 702
 Matrin 358, 438, 749, 1006
 Meconidin 483, 493
 Meconin 479, 484, 487, 526, 533
 Meconsäure 10, 479, 483, 484
 Melanin 823
 Melanoidine 19
 Melanophorensubstanz 836
 Melolonthin 122
 Menformon 839
 Menisarin 1017
 Menotoxin 986
 Mercaptan 80
 Mercurialin 40, 757
 Merochinen 411
 Mesaconitin 726, 731
 Mesembrin 722
 Mesocorydalin 596, 600
 Metanicotin 344, 352
 Metaphanin 616
 Metapilocarpin 192
 Meteloidin 13, 287, 308, 718
 Methionin 814, 867, 955, 999
 Methoxychelidonin 630
 Methyladenin 205
 Methylamin 15, 35, **39**, 42, 218, 685, 877, 945
 Methylaminoäthylalkohol 55
 Methylaminosäuren 85
 Methylantranilsäure 381, 1027
 Methylantranilsäure-methylester 107
 Methylcadaverin 989
 Methylchinolin 395, 398, 411, 1009, 1025
 Methylchinolincarbonsäure 395
 Methylecain 319
 Methylcolamin 58
 Methylcolchicin 149
 Methylconhydrinon 278, 283
 Methylconiin 272, 276, 895, 956
 Methyleytisin 438
 Methyleytosin 1000
 Methylidamascenin 108
 Methylephedrin 992
 Methylgranatolin 284
 Methylgranatonin 280, 284
 Methylguanidin 157, 174, 177, 178, 808, 953
 Methylguanin 212
 Methylhistidin 997
 Methylhydantoin 179, 182, 1000
 Methylimidazol 198
 Methylindol 368, 385
 Methylisopelletierin 276, 278, 280, 1002
 1-Methyl-2-keto-1,2-dihydrochinolin 1009
 Methylmorphimetin 54
 Methylmorphol 54
 Methylornithin 85, 91
 Methylpelletierin 280, 895
 Methylphenyläthylamin 109
 Methyl-piperidyl-propan-2-on 280
 Methylpsychotrin 636, 637, 648
 Methylpyridin 245, 865, 799
 Methylpyridinammoniumhydroxyd 103, 109, 218, 238, 243, 248
 Methylpyrrolidin 343
 Methylpyrrolidinooxy-carbonsäure 808
 Methylpyrrolin 233, 264, 338, 1001
 Methyltryptophan 1080
 Methyltyrosin 119, 751
 Methylxanthin 212
 Mezcalin 13, 136, 474, 893, 946, 996
 Micranthin 745
 Milzhormone 849
 Mirlgin 87
 Mitragynin 791
 Mitraversin 791
 Morphin 1, 9, 10, 14, 18, 25, 31, 59, 123, 231, 296, 300, 307, 325, 331, 332, 334, 423, 452, 463, 466, 469, 479, 483, **488**, **541**, 605, 661, 887, 896, 905, 911, 915, 916, 918, 921, 923, 925, 940, 946, 947, 949, 954, 959, 961, 965, 968, 969, 970, 972, 973, 974, 976, 978, 981, 982, 988, 994, 1012, 1014, 1017
 Morphinium s. Morphin
 Morrenin 773
 Morruhasäure 807
 Morrhuin 807
 Moschatin 793
 Muawin 748
 Mucine 47, 55
 Muira puama 787

Muscarin 13, 24, 28, 47, 57,
61, **67**, 153, 196, 258, 296,
297, 348, 702, 869, 930,
935, 940, 953, 988, 1019
Musculamin 989, 1019
Mutterkornalkaloide 981
Mydatoxin 103
Mydin 120
Mydrin 115
Myketosin 70
Myoetonin 107, 728, 734
Myokynin 86, 881
Myol 856
Myoston 856
Myotrat 856
Myrosin 162, 164
Mytilotoxin 74, 804

N

Nandazurin 1015
Nandinin 584, 585, 609, 742,
1015
Nantenin 610
Napellin 728
Naphthalinderivate 1017
Narcein 12, 483, 487, 490,
494, 526, 533, 537, 550,
556, 962, 967, 970, 973,
976, 978, 982, 1016
Narcissin 718
Narcitin 718
Narcotin 10, 11, 18, 114,
243, 483, 486, **493**, 526,
533, 550, 555, 558, 568,
646, 945, 962, 964, 967,
978, 981, 982
Natrín 775
Nectandrin 744
Neohormonal 845
Neolin 732
Neopellin 727, 732
Neopilocarpin 194
Neopin 483, 491
Neosin 64, 804, 805, 989
Nervocidin 748
Nervon 55
Neuridin 93, 989
Neurin 28, 47, 58, 63, 66,
948
Neuronal 946

Nicotein 13, 338, 341, 346,
948
Nicotellin 338, 341, 346
Nicotimin 338, 341, 346,
1004, 1019
Nicotin 12, 14, 18, 21, 31,
196, 198, 232, 233, 234,
243, **245**, 246, 251, 274,
289, **335**, 440, 558, 660,
704, 742, 788, 870, 871,
877, 887, 905, 914, 921,
923, 936, 937, 940, 945,
948, 952, 953, 955, 956,
959, 962, 968, 970, 974,
982, 1004, 1019, 1037
Nicotinsäure 6, 18, 103, 232,
244, **245**, **246**, 251, 343,
346, 396, 786, 809, 811,
871, 877, 881, 1019
Nicotoin 338, 341
Nicotyrin 345, 352
Nicoulin 751
Nierenhormone 849
Nigellin 107
Nirvanin 326
Nitrosocholin 70
Nor-Atropin 287
Nor-Harman 381
Nor-Hyoscyamin 287, 308
Nor-iso-Ephedrin 758, 992
Nor-Lobelanidin 651
Nor-Lobelanin 651
Nor-Narcein 494
Nor-Nicotin 1004
Nor-d-Pseudoephedrin 758,
992
Nor-Tropan 284
Nor-Tropanol 284
Nor-Tropin 287, 308
Novain 104
Novocain 54, 131, 322, 326,
436, 469, 913
Nucleinbasen 46
Nucleinsäure 200, 205, 211,
811
Nucleoproteide 211
Nucleoside 200, 206, 1041
Nucleotide 211
Nupercain 1003
Nupharin 723
Nutramine 30

O

Oblitin 104
Oktopin 807
Omega 1041
Opiansäure 494, 533
Opon 558
Opsopyrrol 1001, 1034
Optochin 417, 436, 914
Oridin 812
Ormosin 751, 956
Ormosinin 751
Ornithin 82, 85, 170, 285,
868, 880, 896, 988
Ornithursäure 85
Orthoform 326
Oryzanin 63, 246, 396, 811
Oscin 287, 302
Üstrin 839
Üstrushormon 839
Otsuzurafui-Convulsin 613
Ovarial-Hormon 787, 798,
835, 839
Oxazol 155
Oxazolin 155
Oxoniumsälze 17
Oxyacanthin 587, 589, 743,
1015, 1017
Oxyadenin 1000
Oxyaminobernsteinsäure 814
Oxyaminobuttersäure 814,
867, 988
Oxyaminokorksäure 815
Oxyaminovaleriansäure 880
Oxy- α -piperidon 880
Oxybenzoesäure 136
Oxybenzylsenfö 163, 166
Oxyberberin 580, 1015
Oxybutyrobetain 103
Oxychelidonin 630, 632
Oxychinolin 39
Oxychinolin- β -carbonsäure
473
Oxycholin 692
Oxycodcin 491
Oxycolchicin 149
Oxyconessin 767
Oxydiaminosebacinsäure 815
Oxydicolchicin 147, 149
Oxyglutaminsäure 95, 101,
814, 848, 867, 896, 990,
1022, 1032

Oxyhygrinsäure 236, 237, 808, 881
 Oxylupanin 357, 365, 1006
 Oxylysin 91, 814, 867, 988
 Oxy narcotin 483, 493
 Oxyneurin 73
 Oxyphenylalkylamine 115
 Oxyphenyläthylamin 117, 120, 329, s. a. Tyramin
 Oxyphenylbrenztraubensäure 118
 Oxyphenylelessigsäure 118
 Oxyphenylmilchsäure 118
 Oxyphenylpropionsäure 118
 Oxyprolin 101, **236**, 238, 239, 867, 868, 896, 968, 1022, 1032
 Oxyprolinbetain 237, 239
 Oxyprolyl-prolinanhydrid 153
 Oxy pyridin 812
 Oxyprolidoncarbonsäure 101
 Oxysparte in 360, 363
 Oxystachydrin 239
 Oxytocin 837
 Oxytryptophan 374, 814
 Oxyvalin 814, 867, 988
 Oxyzimtsäure 120

P

Palmatin 581, 585, 592, 599
 Palmatisin 729, 733
 Pankreashormon 858
 Paniculatin 728, 732
 Panthesin 1003
 Pantocain 1003
 Pantopon 307, 499, 541, 548, 558, 662, 912, 918
 Papaveraldin 493, 526
 Papaveramin 493
 Papaverin 12, 18, 471, 478, 482, 483, 487, **492**, 523, 524, 549, 553, 558, 599, 635, 646, 790, 916, 918, 945, 947, 958, 962, 967, 968, 973, 978, 982, 995, 1013, 1014
 Papaverinol 526
 Papaverolin 525
 Parabansäure 201, 205
 Paracodin 552
 Paramorfan 551
 Paraxanthin 212
 Parhormone 819
 Paricin 401
 Paronychin 723
 Parostemenin 745
 Parostemin 745
 Parvolin 18, 25, 109
 Pastinacin 762
 Pathoamine 25
 Paucin 747
 Pavin 527
 Paytamin 771
 Paytin 771
 Pectenin 761
 Pelletierin 13, 149, 273, 279, **280**, 895, 1002
 Pellitorin 792, 998
 Pellotin 474, 761
 Pelosin 618, 619, 744
 Pentamethylen diamin 92
 Peptamine 159, 859, 998, 1042
 Peptide 150, 151, 156, 859, 1041
 Peptone 27
 Percain 978, 1003
 Peregrinin 738
 Pereirin 772
 Peristaltik-Hormon 62
 Peronin 554
 Pflanzen-Insuline 833
 Pflanzliche Hormone 858
 Pfeilgifte 803
 Phallin 72
 Phasin 366, 752
 Phenacetin 419, 430, 946, 962
 Phenacetursäure 73
 Phenamid 106
 Phenanthren 138
 Phenanthren-Isochinolin-gruppe 478
 Phenanthridin 784
 Phenylalanin 42, 79, **110**, 117, 230, 808, 867, 868, 872, 896, 1022, 1028
 Phenylalanincholin 65
 Phenyläthylalkohol 110, 125
 Phenyläthylamin 20, 25, 112, 123, 163, 234, 471, 675, 685, 868, 872, 1013
 Phenyläthylsenföhl 110, 163, 166
 Phenylmilchsäure 111
 Philothion 157
 Phosphatide 49
 Phylloerythrin 1038
 Phyllopyrrol 231, 1034
 Physostigmin 13, 57, 170, 193, 197, 258, 296, 329, **383**, 747, 894, 918, 921, 925, 930, 935, 952, 953, 954, 961, 962, 968, 969, 973, 978, 982, 988, 994, 1008, 1024
 Physostigmol 383, 386
 Physovenin 384, 390
 Phytelephantin 708
 Phytochrominkern 49
 Phytotoxine 751, 756
 Picolin 18, 243, 245
 Picolinsäure 244, 246
 Picroaconitin 112, 727
 Pikroocellin 703
 Pikrosklerotin 676
 Pikrotoxin 17, 467
 Pillijanin 704
 Pilocarpidin 191
 Pilocarpin 13, 18, 19, 57, 132, 168, **191**, 257, 296, 305, 329, 347, 388, 565, 635, 714, 788, 812, 918, 923, 925, 928, 934, 935, 936, 945, 953, 954, 962, 967, 973, 977, 982, 994
 Pilocereine 762
 Pilopsäure 194
 Pilosin 191, 195
 Pilosinin 195
 Pilzotropin, 1019
 Piperazin 94, 152, 199, 267
 Piperidin 16, 20, 90, 92, 229, 243, 264, 352, 649, 874, 877, 879, 908, 925, 945, 946, 947, 956, 1001
 Piperideine 879
 Piperidinsäure 266
 Piperidon 266, 946
 Piperin 6, 11, 16, 20, 32, 149, 162, 264, **268**, 721, 900, 967, 973, 982, 1002
 Piperinsäure 16, 127, 162, 269

Piperolidin 277
 Piperonylaerylsäure 127
 Piperonylsäure 127
 Piperovatin 271, 792
 Pithecolobin 747
 Pituglandol 834
 Pituitrin 834
 Piturin 289
 Placentahormon 850
 Plasmochin 399, 419, 434, 1008
 Pneumin 845
 Porphyrin 771, 1036
 Porphroxin 483, 493, 522
 Procaïn 327
 Prodigiosin 666, 670
 Progestin, 841
 Progynon 839
 Prolan A 835
 Prolan B 836
 Prolin 21, 46, 82, 101, 158, 230, 235, 238, 239, 266, 344, 346, 810, 867, 868, 871, 880, 907, 946, 968, 1022, 1032
 Prolinbetain 238
 Prolinglycinanhydrid 153
 Propäsin 326
 Propylamin 40, 45, 879
 Propylpyridin 244
 Protagon 27, 47
 Protamine 88, 158, 799, 805, 806, 998, 1042
 Proteide 46
 Proteine 46
 Proteinogene Amine 26
 Protoalkaloide 110, 232, 288, 775, 870, 1039
 Protocatechusäure 127, 136
 Protochlorophyll 1038
 Protoconiin 109
 Protocurarin 625, 627
 Protocuridin 625, 627
 Protoctin 815
 Protocurin 625, 627
 Protone 159
 Protopapaverin 532
 Protopin 13, 483, 495, 537, 557, 567, 592, 594, 597, 606, 607, 609, 628, 629, 631, 746, 1016
 Protoveratridin 710, 716

Protoveratrin 710, 716
 Pseudaconitin 729, 732
 Pseudo-Anthorin 728
 Pseudochelerythrin 630, 632
 Pseudochinin 416
 Pseudococain 313
 Pseudocodein 510
 Pseudoconhydrin 13, 272, 277
 Pseudocorycavin 603
 Pseudoecgonin 314
 Pseudoephedrin 112, 991, 993, 994, 995
 Pseudoepistephanin 616
 Pseudohyoscyamin 288
 Pseudojaborin 191
 Pseudojervin 710, 715
 Pseudomorphin 483, 488, 967, 1013
 Pseudopapaverin 483, 527
 Pseudopelletierin 280, 284, 895, 967
 Pseudopilocarpin 191
 Pseudoscopin 1003
 Pseudosparteïn 362
 Pseudotropin 295, 309
 Pseudo-yohimbin 781
 Psicain 32, 315, 322, 323
 Psychotrin 635, 637, 649
 Ptomaine 22, 25, 47, 799, 806, 960
 Ptomatropin 24
 Pukatein 745
 Punicin 280
 Purapuridin, 1021
 Purapurin, 1021
 Purin 156, 203, 227
 Purinderivate 19, 200
 Putrescin 26, 27, 82, 86, 122, 233, 685, 868, 989
 Putrin 87
 Pyocyanin 153, 666
 Pyraconitin 726
 Pyramidon 430
 Pyrazin 199
 Pyrazol 440
 Pyrethrin 792, 793
 Pyridazin 199
 Pyridin 15, 16, 17, 18, 38, 103, 218, 229, 243, 265, 343, 350, 865, 877, 908, 925, 945, 946, 947, 956, 1001, 1025, 1037

Pyridinbasen 109, 353
 Pyridincarbonsäuren 18, 956
 Pridinderivate 25, 33
 Pyridon 262, 876
 Pyrimidin 198
 Pyrimidinderivate 98, 198, 811
 Pyrimidinnucleoside 207
 Pyrrol 18, 20, 106, 218, 229, 248, 352, 865, 908, 947, 1033
 Pyrrolidin 21, 85, 86, 156, 229, 233, 277, 338, 352, 750, 762, 946, 947
 Pyrrolidincarbonsäure 235, 880, 1032
 Pyrrolidon 82, 266
 Pyrrolidoncarbonsäure 101, 230, 848, 880, 1032
 Pyrrolin 231, 947

Q

Quebrachamin 768
 Quebrachin 13, 763, 768, 781, 787, 892, 1011, 1024

R

Ratanhin 119
 Relaxin 842
 Rennin 846
 Retamin 358, 365
 Rhoeadin 481, 567
 Rhöagenin 568
 Rhynchophyllin 790
 Ribose 200
 Ricin 30, 259, 756
 Ricinidin 262
 Ricinin 13, 259, 756, 948, 964
 Ricininsäure 261
 Rivanol 436
 Robin 752
 Roh-Oryzanin 55, 809
 Ruban 422
 Rubanon 422
 Rubatoxine 422
 Rubijervin 710, 715
 Rubreserin 384
 Rutaecarpin 378, 380, 1007
 Rutamin 1006, 1007, 1024

- Sabadillin 710, 712
 Sabadin 710, 713, 716
 Sabadinin 710, 713, 716
 Saccharin 946
 Salamandrin 801
 Salmiak 38
 Salmin 158, 1042
 Samandaridin 800
 Samandarin 467, 800
 Samandatrין 801
 Sambunigrin 902
 Sambucin 791
 Sanguinarin 607, 629, 631
 632, 746, 1017
 Saponine 777, 800
 Sapotoxine 29, 800, 803
 Saprín 92
 Sarkin 206
 Sarkosin 73, 179, 817, 873
 Sarothamnín 358, 360
 Saussurin 795
 Scatol s. Skatol
 Scombriin 158
 Schreinersche Base 95
 Schwefelhaltige Basen 80,
 955
 Scillipikrin 717
 Sclerotinsäure 676
 Sclerotsäure 676
 Scopin 287, 302
 Scopolamin 13, 111, 170,
 287, 299, **301**, 331, 542,
 557, 565, 605, 661, 697,
 700, 720, 756, 918, 923,
 925, 930, 952, 962, 969,
 970, 973, 991, 995, 1003
 Scopolamin-N-Oxyd 307
 Scopolin 287, 302, 1003
 Scopolinsäure 654
 Secale-Ersatzmittel 122, 695,
 1018
 Secalin 677
 Secalintoxin 677
 Sedormid 946
 Sekisanin 719
 Sekisanolin 719
 Sekretin 62, 188, 189, 812,
 818, 821, 845, 859
 Sempervirin 763
 Senecifolidin 795
 Senecifolin 795
 Senecin 794
 Senecionin 794
 Seneciosäure 42
 Senföle 66, 80, 82, 162, 169,
 955
 Senfölglukoside 162
 Sepeerin 618, 744
 Sepsin 26, 93, 805
 Septentrionalin 728, 735
 Septicine 26
 Serin 54, 79, 187, 230, 867,
 882, 907
 Sexualhormone 787
 Shobakunin 1015
 Silva-Senecin 794
 Sinactin 1016
 Sinalbin 55, 162, **167**, 747,
 955
 Sinapin 48, 55, 162, **167**, 747
 Sinapinsäure 48, 136, 162,
 167
 Sinkalin 48, 55
 Sinigrin 163, 164
 Sinomenin 611, 957, 1016
 Sinushormon 853
 Skatol 370, 453, 757, 894,
 1006, 1024
 Skatolcarbonsäure 370
 Skatolessigsäure 370
 Skimmianin 753, 1020
 Solacein 775
 Sokial 212
 Solanaceen-Alkaloide 286
 Solanein 774, 775
 Solangustidin 774, 777
 Solangustin 774, 777
 Solanidin 774, 777
 Solanin 11, 340, **773**, 887,
 913, 916, 923, 953, 963,
 972, 973, 982, 1021
 Somnifen 306, 331, 924
 Sophorin 438
 Sphacelinsäure 677
 Sphacelotoxin 677
 Spartein 12, 231, 352, 357,
 359, 565, 660, 747, 910,
 945, 956, 974, 982, 1005
 Spartyrin 360
 Spathulatin 358, 750
 Spermidin 989
 Spermin 94, 152, 199, 842,
 989
 Sphingomycin 55
 Sphingosin 47, 55
 Spilanthol 82, 159, 793, 998
 Sprintillanin 739
 Sprintillin 739
 Stachydrin 29, 74, 237, **238**,
 242, 344, 346, 703, 773,
 786, 792, 799, 808, 812,
 813, 869, 881, 946, 990
 Staphisagrin 740
 Staphisagroidin 740
 Staphisagroin 740
 Stemonidin 721
 Stemonin 721
 Stephanin 616
 Stovain 131, 323, 326
 Strophantin 17
 Strychnicin 445
 Strychnin 1, 11, 18, 37, 38,
 151, 192, 224, 244, 278,
 322, 436, **444**, 448, 544,
 558, 565, 745, 763, 787,
 801, 804, 842, 892, 905,
 911, 913, 914, 916, 918,
 920, 923, 924, 925, 945,
 948, 952, 953, 955, 962,
 966, 967, 968, 969, 970,
 972, 973, 974, 976, 977,
 978, 979, 982, 988, 1009,
 1011, 1024
 Strychninsäure 151
 Stylophorin 630
 Stylopin 746, 1016
 Subentin 326
 Suberyl-Arginin 150
 Succinyl-Anthranilsäure 150
 Sulfonsenföle 162, 166
 Superbin 149
 Supracain 1003
 Suprarenin s. Adrenalin
 Surinamin 12, 119, 881, 971,
 995
 Sympectothion 685
 Synthalin 830, 989, 999
 Syringasäure 167

T

- Taurin 81, 230, 800
 Taurobetain 81
 Tautocinchonin 416
 Taxin 12, **704**, 896, 924
 Telepathin 754

- Teloidin 287, 308
 Temulin 709
 Tenosin 190, 693
 Testes-Hormon 842
 Tetanustoxin 27, 147
 Tetrahydroberberin 947, 1015, 1017
 Tetrahydroberberubin 1015
 Tetrahydrochinolin 947, 957
 Tetrahydrocoptisin 1016
 Tetrahydrocolumbamin 586, 594, 597, 601
 Tetrahydroisochinolin 471, 872, 957
 Tetrahydronaphthylamin 133, 330, 471, 931
 Tetrahydropalmatin 586, 592, 594, 597, 601, 606, 609
 Tetrahydropapaverin 948
 Tetramethylammoniumhydroxyd 38, 43, s. a. Tetramin
 Tetramethyldiamin 86
 Tetramethylenimin 86
 Tetramethylputrescin 28, 87, 233, 892, 989
 Tetramin 43, 238, 799
 Tetramino-tetraoxy-tetracarbonsäure 815
 Tetrandrin 617, 1017
 Tetratrisäure 815
 Tetrodontoxin 805
 Tetronin 805
 Thalassin 803
 Thalleiochin 396, 404, 408
 Thalictrin 742
 Thallin 399
 Thebain 12, 31, 452, 461, 479, 480, 483, 487, **491**, 551, 567, 948, 949, 962, 967, 968, 973, 977, 982, 1013, 1017
 Thebainderivate 515
 Thebainon 612, 1012
 Thelykinine 840
 Theobromin 19, 200, 210, 212, **213**, 219, 220, 225, 759, 881, 900, 919, 953, 967, 973, 977, 978, 981, 982
 Theocin 213, 223
 Theophyllin 13, 19, 200, 211, 212, **213**, 218, 220, 222, 226, 760, 881, 918, 982
 Thevetin 335
 Thevetosin 335
 Thiasin 685
 Thioglukose 164
 Thiohistidinbetain 42, 185
 Thiomethylpentose 209
 Thiomilchsäure 80
 Thionin 685, 1000
 Thymin 198, 867
 Thymocrescin 850
 Thymussubstanzen 850
 Thyreoiodin 822
 Thyronin 829
 Thyroxin 120, 347, 374, 693, 799, 812, **821**, 933, 946
 Tiglinsäure 308, 712
 Tokokinine 840, 858
 Torulin 811
 Toxalbumine 26, 30
 Toxine 22, 26, 30, 798
 Triacanthin 747
 Triäthylamin 44
 Tridecylsäure 47
 Trigonellin 18, 20, 28, 29, 74, 217, 232, 243, 245, 246, **248**, 535, 709, 751, 773, 775, 799, 812, 870, 881, 885, 904, 906, 1001
 Trilobin 614, 1016
 Trimethoxyphenylalanin 136
 Trimethylamin 15, 34, 39, **40**, 56, 76, 91, 372, 685, 837, 884, 945
 Trimethylaminobuttersäurebetain 102
 Trimethylaminoheptylsäure 79
 Trimethylaminoxyd 43, 799, 985
 Trimethylcolchicinsäure 149
 Trimorphin 553
 Triostein 791
 Trioxyphenylalanin 126, 136, 230
 Trioxyphenyläthylamin 136
 Trioxyzimtsäure 136
 Tritopin 483, 492, 526, 557
 Trivalin 560, 1014
 Tropacocain 13, 112, 309, **310**, 313, 323, 969
 Tropan 303
 Tropanol 291
 Tropanon 284
 Tropasäure 111, 291, 302, 310, 913, 969
 Tropeine 309
 Tropen 294
 Tropheol 748
 Tropidin 18, 294, 316
 Tropigenin 284, 308
 Tropiliden 294
 Tropin 18, 232, 234, 284, 287, 291, 308, 309, 774, 913
 Tropinon 241, 280, 282, 284, 291
 Tropinsäure 242, 284, 291
 Truxillin 13, 111, 313, 320
 Truxillsäuren 111, 969
 Trypaflavin 436
 Tryptamin 373, 894, 1007
 Tryptophan 21, 105, 126, 232, 367, 370, **371**, 391, 804, 808, 816, 821, 822, 865, 867, 868, 893, 907, 946, 1006, 1008, 1022, **1023**, 1042
 Tryptophol 373, 1006
 Tubocurarin 621, 625, 627
 Tulipiferin 743
 Tulipin 717
 Turicin 237, 239, 869, 881, 885
 Tutocain 326
 Tylophorin 773
 Typhotoxin 102
 Tyramin 29, 110, 115, 118, **120**, 135, 163, 189, 190, 234, 565, 675, 685, 693, 799, 800, 873, 892, 925, 931, 971, 995
 Tyrosamin 120, s. Tyramin
 Tyrosin 42, 79, 115, **116**, 126, 129, 158, 230, 686, 800, 804, 816, 821, 823, 831, 867, 872, 884, 892, 971, 995, 996, 1028
 Tyrosinderivate 116
 Tyrosol 118, 122

U

Ulexin 438, 441
 Uracil 198, 211, 685, 867
 Uramil 201, 203
 Ureide 201
 Urethan 169, 390, 426, 921,
 944
 Urethane 169
 Uridin 207
 Urocaninsäure 42, 187
 Urochrom 1028
 Ustilagin 702

Vagotonin 854
 Vagusstoff 854, 883, 926,
 935, 987
 Vagus-Substanz 819, s. a.
 Vagusstoff
 Valin 42, 82, 158, 812, 816,
 867
 Vanillylamin 161
 Vasicin 779
 Vasodilatin 188, 846
 Vasopressin 837
 Vasotonin 170
 Vellosin 772
 Veratralbin 716
 Veratridin 705, 710, 712
 Veratrin 11, 12, 14, 128,
 140, 279, 286, 710, 717,
 736, 906, 914, 918, 924,
 925, 943, 952, 953, 955,
 961, 962, 964, 967, 968,
 969, 970, 972, 973, 977

Veratrumsäure 128, 712
 Verin 712
 Vernin 116, 201, 205, 206,
 208, 217, 685
 Verninphosphorsäure 211
 Veronal 173, 331
 Verticillin 717
 Verticin 717
 Vesalthamin 55
 Vicin 199, 209, 747
 Vidin 55
 Vinetin 589
 Vinylamin 67
 Violursäure 203
 Viscum album, Base von 234
 Vitamin A 807, 808
 Vitamin B 62, 396, 809, 854,
 859, 986
 Vitamin C 813
 Vitamin D 807, 808
 Vitamine 22, 30, 47, 55, 62,
 246, 798, 808, 820, 859,
 1042
 Vitamin E 813, 859
 Vitamin F 809
 Vitamin G 809
 Vitamin PP 809
 Vitiatin 175
 Vomicin 1009
 Vuzin 417, 436

W

Witheringin 775
 Worenin 592

Wrightin 764
 Wundhormone 819

X

Xanthalin 483, 492, 526,
 557, 1014
 Xantherin 753
 Xanthin 11, 168, 170, 200,
 204, 212, 217, 218, 227,
 807, 866, 881, 884
 Xanthinbasen 19
 Xanthopikrit 576
 Xanthopyrrolcarbonsäure
 1033
 Xanthoraphin 1018
 Xanthosin 208
 Xanthoxyd 204

Y

Yagein 754, 1007
 Yagenin 755
 Yakriton 849
 Yatren 647
 Yohimbealkaloide 1011
 Yohimben 781
 Yohimbenin 780
 Yohimbin 13, 170, 325, 391,
 468, 665, 763, 780, 842,
 892, 918, 925, 932, 934,
 969, 973, 988, 1021, 1024

Z

Zellhämone 1036
 Zellteilungshormone 819
 Zimtsäure 42, 111, 136
 Zitronensäure 245
 Zygadenin 716

Chemie der Pflanzenstoffe von Dr. Georg Trier, Privatdozenten an der Eidgen. Techn. Hochschule in Zürich. (605 S.) 1924 Gebunden 33.—

Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine von Dr. Georg Trier, Privatdozenten am Eidgen. Polytechnikum in Zürich. (117 S.) 1912 Geheftet 8.40

Vorlesungen über die natürlichen Grundlagen des Anti-Alkoholismus von Dr. Georg Trier, Privatdozenten an der Eidgen. Techn. Hochschule in Zürich. 2 Bände. (352 u. 352 S.) Gebunden 9.—

Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der reinen und aus Glukosiden usw. erhaltenen Mono-saccharide und Aldehydsäuren l-Arabinose, d-Xylose, l-Rhamnose, Fukose, d-Glukose, d-Mannose, d-Galaktose, d-Fruktose, d-Glukuronsäure, d-Galakturonsäure und Aldehydschleimsäure) nach experimentellen Untersuchungen von Dr. A. W. van der Haar. Mit 14 Textabb. und 10 Tabellen. (XVI und 345 S.) 1920 Gebunden 18.—

Glykoside. Chemische Monographie der Pflanzenglykoside von Dr. J. J. L. van Rijn. Zweite ergänzte und neubearbeitete Auflage von Professor Dr. H. Dieterle. (VIII u. 620 S.) 1931 Gebunden 51.—

In der zweiten Auflage haben, um den Umfang des Buches nicht zu sehr zu vergrößern, nur die natürlich vorkommenden Glykoside Aufnahme gefunden. Von den einzelnen Glykosiden sind die Darstellungsweise, Eigenschaften und die Konstitution des Aglykons aufgeführt; sofern Synthesen vorliegen, sind diese berücksichtigt worden. Auch die physiologischen Wirkungen der einzelnen Glykoside wurden aufgenommen.

Pflanzenmikrochemie von Professor Dr. O. Tunmann †. Zweite umgearbeitete und erweiterte Auflage von Professor Dr. Rosenthaler. Mit 190 Abbildungen Unter der Presse

In der Neuauflage des bei seinem Erscheinen allseitig als vorzüglich anerkannt und seit längerer Zeit vergriffenen Tunmannschen Werkes ist die gewaltige Arbeit des in den letzten 18 Jahren auf pflanzenmikrochemischem Gebiete Geleisteten erfaßt und kritisch beleuchtet worden. Neu hinzugekommen sind die Abschnitte: der Mikromanipulator, Allgemeines über Färbungen, Aschenpräparate, Verkohlungspräparate, flüchtige Amine, Harnstoff, Anthedonolglykoside, Lebendfärbung, Mikrochemie der Hefe u. a. m.

